FACULTE DE MEDECINE
PARIS - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1972 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe SOUSTIEL

Né le 11 février 1943 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

A PROPOS DE QUINZE CAS DE LEUCEMIE AIGUE NEO-NATALE DONT TROIS MIS EN REMISSION PAR LA THERAPEUTIQUE

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

FACULTE DE MEDECINE
PARIS - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1972 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe SOUSTIEL

Né le 11 février 1943 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

A PROPOS DE QUINZE CAS DE LEUCEMIE AIGUE NEO-NATALE DONT TROIS MIS EN REMISSION PAR LA THERAPEUTIQUE

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552727_0013

A Monsieur le professeur Jean BERNARD

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur G. SCHAISON

Qui nous a inspiré ce travail et qui nous
a guidé dans sa réalisation.
En témoignage de notre profonde gratitude
et de notre sincere attachement.

A Monsieur le Docteur GRENET

et à ses assistants

Pour leur coopération, et en souvenir
de leur enseignement pédiatrique.

INTRODUCTION

La leucémie aigue néo-natale (L.A.N.N.) est une affection extrêmement rare. Elle se distingue classiquement des autres leucémies de l'enfance par des particularités cliniques, cytologiques et habituellement une évolution foudroyante encore plus péjorative que celle des enfants plus âgés.

Nous rapportons quinze cas de leucémie aigue néo-natale étudiés dans le service du Pr J. BERNARD entre 1954 et 1972. Cette statistique est à ce jour la plus importante du monde.

Dans une première partie, nous confrontons nos résultats aux principales données de la littérature. Dans une deuxième partie, nous traitons de trois cas mis en rémission sous thérapeutique, éventualité qui, à notre connaissance, ne s'était jamais rencontrée .

Nous tentons enfin de tirer quelques conclusions.

Il est classique de distinguer les leucoses aigues néo-natales des congénitales. Là encore les auteurs ne sont pas tous d'accord sur la durée de la période néo-natale. Arbitrairement nous considérerons comme leucémie néo-natale toute leucose affirmée dans les 30 premiers jours qui suivent la naissance, ou encore toute leucose reconnue un peu plus tardivement, mais pour laquelle on a la certitude que certains signes apparus au cours du premier mois lui sont rattachables.

Pour les leucémies aigues congénitales, le problème est encore plus complexe. En principe il s'agit d'une maladie reconnue dans les premières heures de la vie, voire lors de l'accouchement. Dans la littérature, les facteurs d'appréciation sont divers selon les auteurs. Nous prendrons comme référence les critères de JAN VAN EYS tout en les discutant.

Pour lui ils sont au nombre de sept et cela de manière impérative :

1) manifestations leucémiques présentes dès la naissance
2) phénomènes cutanés (purpura ou leucémides)
3) hépato-spénomégalie et adénopathies
4) leucocytes périphériques immatures, avec généralement augmentation de la phosphatase alcaline leucocytaire
5) aspiration de moelle osseuse confirmant les résultats du sang périphérique
6) absence d'érythroblastose fœtale, absence d'infection ou de syphilis congénitale
7) confirmation à l'autopsie.

Comme nous le verrons plus loin, l'apparition des signes est parfois différée de quelques heures voire de quelques jours. Des manifestations, d'emblée, discrètes risquent facilement de passer inaperçues, lors d'un examen initial sommaire et rapide.

Les anomalies cutanées et surtout les adénopathies sont loin d'être constantes.

Une telle distinction entre leucémie aigue congénitale (L.A.C.) et néo-natale (L.A.N.N.) a surtout une valeur étiopathogénique , tant sont semblables leurs caractères cliniques, hématologiques, évolutifs, avec ou sans traitement. Les premières permettent de rejeter immédiatement un éventuel facteur inducteur de la leucémie, acquis dans la période post-natale.

La distinction entre ces deux types est parfois arbitraire. Si une leucémie s'accompagne à l'âge de trois semaines d'une importante hépatosplénomégalie, d'une anémie majeure etc..., cela implique un début plus précoce, probablement anté-natal.

On pourrait donc admettre que ce qui différencie les deux types est : soit un potentiel évolutif plus ou moins

important soit un début plus ou moins tardif dans la gestation.

Tous les travaux actuels s'accordent pour penser que la leucémie ne saurait se constituer en quelques heures, mais bien au contraire qu'un certain laps de temps est nécessaire entre le début occulte de la maladie et sa traduction clinique, c'est-à-dire le temps pour un ou plusieurs clones pathologiques de se multiplier et d'avoir atteint un certain degré d'envahissement de l'organisme.

Au total et sur un plan pratique, ce qui est important à nos yeux, est de mettre, comme nous l'avons déjà dit, l'accent sur les différences qui existent entre les leucémies du nouveau-né et celles de l'enfant plus âgé (3 à 4 ans).

CHAPITRE I : HISTORIQUE

Le premier cas de leucémie décrit, semble devoir être attribué à POLLMANN en 1898. Deux nouvelles publications sont faites en 1905 (LARABEE et LOMELL).

Les cas exposés, peuvent à priori être considérés comme des hémopathies malignes, mais un doute subsiste.

En effet à cette époque, l'hématologie n'en était qu'à ses balbutiements, la leucémie très mystérieuse et les médecins ne possédaient pas l'aide de la cyto-chimie si utile de nos jours. De plus, il existe nous le savons désormais, un certain nombre d'affections qui ressemblent de très près à la leucose aigue et qu'il faut formellement éliminer avant d'affirmer cette dernière maladie.

Nous reverrons le problème au diagnostic différentiel.

Certaines de ces hémopathies étaient elles-mêmes de véritables énigmes, d'autres n'étaient même pas connues comme par exemple l'incompatibilité foeto-maternelle. Entre 1905 et 1950 de nouveaux cas sont publiés sous le terme de leucémie aigue congénitale, mais leur authenticité est sujette à caution.

Seules les observations publiées depuis 1950 sont exemptes de critiques. Toute étude statistique valable doit donc faire abstraction des leucémies rapportées avant la description de l'érythroblastose foetale.

Si bien qu'en 1964 J. BERNARD et Coll. évaluaient à soixante le nombre des cas publiés, comportant assez de détails pour qu'on puisse les affirmer sans conteste.

La fréquence de l'affection est probablement faible : 1 pour 37.000 naissances entre 1948 et 1958 selon PIERCE.

L' augmentation du nombre des cas depuis dix ans est sans aucun doute à attribuer à une meilleure connaissance de la maladie et à la plus grande facilité avec laquelle les examens complémentaires sont pratiqués.

La leucémie est un problème d'actualité suscitant d'innombrables recherches, et la L.A.N.N. réalise un terrain de choix pour la mise en évidence d'un éventuel agent étiologique à un âge de la vie où les facteurs d'environnement n'ont pas eu le temps de se manifester.

On conçoit l'intérêt que lui portent cancérologues, virologues, hématologistes. La vérité sortira peut-être de l'étude de ces cas priviligiés, dont un examen approfondi est nécessaire. On peut regretter que les publications soient essentiellement cliniques, se bornant à rapporter les particularités : cliniques, cytologiques ou évolutives de tel ou tel cas.

CHAPITRE II : ETUDE DE NOS OBSERVATIONS

I. C... D...., garçon, présente dès sa naissance en 1955 des pétéchies sur les cuisses et les bras, et quelques jours plus tard un météorisme abdominal. Par la suite surviennent des hémorragies intestinales qui motivent l'hospitalisation. A l'entrée on constate un purpura généralisé, une escharre périanale, une fièvre à 39°. L'état général est très mauvais et le décès survient une demi-heure après l'admission. Une numération pratiquée avant la mort montre une anémie à 3.730.000 hématies et 6.600 leucocytes avec formuleinversée.
le diagnostic de leucémie aigue est porté lors de l'autopsie montrant l'envahissement pluri-viscéral par des cellules lymphoblastiques. A noter dans les antécédents familiaux une tendance hémorragique chez la mère et un oncle décédé 18 heures après sa naissance, dans un tableau de cyanose et d'hémorragies.

---

2. MAR... Isabelle nait à terme le 9 Février 1959. Grossesse et accouchement sont normaux. D'emblée on constate une tache purpurique siégeant sur le front et disparaissant au bout de 72 heures. Au 15 ème jour : une pâleur, des ecchymoses , une infection cutanée de la région fessière sont notées. Le diagnostic de leucose est alors porté et l'enfant est hospitalisé le 1er Mars 1959.
A l'examen : météorisme abdominal avec circulation collatérale, hépatosplénomégalie, présence d'une masse dans chaque flanc ne répondant pas à un organe abdomino-pelvien.

Le bilan hématologique est le suivant :

N.F.S. : 2.260.000 hématies/mm3
15.000 plaquettes/mm3
38.800 leucocytes/mm3 (84 % d'hémocytoblastes dont 74 % de myeloblastes)

moelle : envahie par 50 % d'hémoblastes (myeloblastes et quelques éléments monocoytoïdes).

Au 23 ème jour apparaissent des leucémides de topographie abdominale, un syndrome occlusif, mais aussi des abcès cutanés témoins d'une septicémie à staphylocoques et enfin d'une staphyloccocie pulmonaire. Le traitement symptomatique améliore l'état général, tandis que des coticoïdes, associés à des transfusions et à la 6-Mercaptopurine amènent une rémission complète en 6 semaines qui se maintient pendant 15 jours. La rechute survient le 5 Mai et le décès 3 semaines plus tard à l'âge de 100 jours. L'envahissement sanguin et médullaire à la fin est total.

---

3. DEV... Pascale, née le 16 Janvier 1962, 15 jours avant terme.
Aucun antécédent remarquable chez les parents.
A la 12 ème heure on découvre un purpura généralisé, des micro-éléments cutanés prédominant à la face, dont la nature leucémique sera affirmée ultérieurement par biopsie, enfin une hépatosplénomégalie.

A l'hémogramme : hématies : 5.080.000/mm3
plaquettes : 134.000/mm3
leucocytes : 89.000/mm3 avec myelémie sans blastose.

L'état général étant satisfaisant, l'enfant pendant 3 mois et demi ne reçoit aucun traitement. Durant cette période apparaissent des adénopathies périphériques tandis que l'éruption s'estompe. progressivement. Les numérations répétées montrant une leucocytose oscillant entre 30.000 et 80.000 éléments avec pourcentage

identique de jeunes granulocytes. Le 2 Mai, entrée à l'hôpital; l'ex tableau s'enrichit d'une pâleur, d'une dégradation de l'état général et d'un météorisme abdominal avec circulation collatérale.
L'anémie et la thrombopémie sont évidentes, l'hyperleucocytose s'accuse (136.000 éléments/mm3 dont 7 % de blastes et 28 % de granulocytes immatures).
Au niveau de la moëlle : 11 % de blastes,série granuleuse sans hiatus et effondrement de la série rouge : 3 %.
Un traitement par corticoïdes et 6 mercapto-purine se solde par un échec. L'enfant sort à la demande des parents et meurt à son domicile à l'âge de 5 mois et demi.

---

4. SER... Catherine, fille de 3040 gr. nait à terme le 6 Juin 1962.
L'attention est immédiatement attirée par un purpura de la face, du cou et du tronc, qui se généralise en quelques heures et qui sera à l'origine de la découverte de la leucémie.
Hospitalisation dès le lendemain. On met en évidence le purpura, un gros foie, une splénomégalie et un état général très altéré. Le reste de l'examen est négatif.Biologiquement il existe : anémie, chiffre normal de plaquettes, 662.000 globules blancs tous blastiques. La moelle renferme 95 % de cellules leucémiques.
Trois exsanguino-transfusions ne sont suivies d'aucune amélioration.
Le 30 Juin l'enfant meurt à l'âge de 24 jours. A l'autopsie infiltration leucémique diffuse et monstrueuse du foie, du pancréas, des ganglions, de la rate, du coeur, des surrénales et à moindre degré du rein et du poumon, ces deux derniers organes étant par ailleurs immatures.
L'enquête familiale restera négative.

---

5. MER... Joël pèse 2850 grammes, avec oedeme et hypotonie dès la naissance. Les réflexes archaïques sont présents. Grossesse et accouchement sans particularités.
Au 3ème jour : apparition d'une dyspnée , d'une cyanose et d'un subictère. L'enfant entre d'abord à l'hôpital Rotschild puis est transféré le 8ème jour à l'hôpital St-Louis, où l'on constate la persistance des troubles respiratoires, mais aussi des ecchymoses de la face et des membres et une hépato-splénomégalie. Le sang contient 3.440.000 hématies/mm3 ; 180.000 plaquettes ; 97.200 globules blancs dont 44 % de cellules blastiques. La réanimation et la prednisone n'apportent aucune amélioration et le décès est constaté 24 heures plus tard. L'enquête familiale est négative. La vérification anatomique confirme l'hémopathie et découvre une communication inter auriculaire.

---

6. FIL ... Florian : mongolien porteur d'une communication interventriculaire. Grossesse de la mère compliquée par des métrorragies vers le deuxième nois , traitées avec succès par progestatifs et antispasmodiques classiques. L'accouchement prématuré de quinze jours, le travail satisfaisant, mais il existe un hydramnios de deux litres et un placenta pathologique. L'obstétricien remarque immédiatement des oedemes généralisés et l'hépatosplénomégalie qui motive une N.F.S. montrant 2.800.000 hématies/mm3 et 320.000 leucocytes avec une majorité de blastes.
Vingt-quatre heures plus tard on découvre : microadénopathies axillaires (droites et gauches) et quelques éléménts purpuriques péri buccaux. Le myelogramme type cette leucémie comme myeloblastique. Vers la 60 ème heure, aggravation brutale avec extension des oedemes , vomissements, détresse respiratoire et anurie.
L'exsanguino-transfusion, la diurèse osmotique et médicamenteuse ne changent rien : le décès survient dans un tableau d'insuffisance cardiaque le 17 Février 1967. (durée de vie inférieure à 72 heures).
Les caryotypes des parents sont normaux,celui de Florian confirme la trisomie 21 libre.

7.OLI ... Joan, nait à terme d'une gestation sans problème, de parents jeunes, dépourvus d'antécédents notables, le 8 Novembre 1967.
Cinq jours plus tard, apparition d'éléments cutanés papulo-vésiculeux (leucémides surinfectées) à la face interne des cuisses.
Au 8ème jour pyrexie à 40°6 entrainant l'hospitalisation.
La N.S.F. montre 350.000 leucocytes avec myelémie périphérique.
Il s'agit d'une L.A. myeloblastique. On découvrira par la suite un purpura sur les bourses, une hépatoplénomégalie, une circulation collatérale sus ombilicale et thoracique, des adénopathies axillaires , un gros testicule droit.
Joan reçoit alors deux exsanguino-transfusions, puis on tente un traitement par la rubidomycine le 24 Novembre. Dès le lendemain une polypnée et une fièvre apparaissent tandis qu'est mis en évidence un foyer pulmonaire.
Par la suite l'état clinique ne va pas cesser de s'aggraver avec ictère et détresse respiratoire.
La rubidomycine sur le plan hématologique n'aura qu'une action incomplète, tandis que des lésions cardiaques importantes vérifiées à l'autopsie seront attribuées à cette drogue.
Les dernières heures seront émaillées de complications cardio-pulmonaires et la mort surviendra le 4 Décembre, soit 26 jours après la naissance.

8.DEL... Yanne, né le 28 Janvier 1968, présente des éléments cutanés infiltrés au niveau du visage, dans l'heure qui suit sa naissance. Très rapidement ceux-ci se disséminent. Le troisième jour survient un ictère qui, associé aux signes précédents, évoque un ictère hémolytique congénital. Toutefois l'état général du nourrisson se dégradant, l'hospitalisation est décidée au 10ème jour. Le bilan du premier examen est alors le suivant :

éruption et ictère légèrement déclinants, pôle de rate et adénopathies volumineuses inguinales et dès le lendemain axillaires.
35.000 leucocytes dont 69 % de blastes et une anémie à 3,5 millions d'hématies par mm3 devaient orienter le diagnostic confirmé immédiatement par la ponction médullaire.
Le 15 Février on décide la mise au traitement polychimiothérapique par cytosine arabinoside et 6 mercaptopurine associé aux corticoïdes.
L'amélioration obtenue est purement clinique. Le 24 Février, nouvelle efflorescence cutanée allant de pair avec une poussée blastique.
La ponction lombaire découvre une atteinte méningée.
A partir du 28 Février une hépatomégalie apparait et se développe rapidement, en partie masquée par un important ballonnement abdominal.
Le lendemain : cyanose, apnées, faillite cardiaque et décès dans la soirée.
Durée de vie : 31 jours.

---

9. BRE... Sergine nait le 6 Avril 1971 par césarienne pour terme dépassé de 10 jours.
Avant la fin des premières 24 heures, on constate des nodules violacés au niveau du cuir chevelu et du corps associés à une fièvre.
Hospitalisation au 9ème jour. Lors du bilan initial on note leucémides, fièvre, circulation collatérale abdominale hépatosplénomégalie et enfin dyspnée modérée.
Cette observation est l'illustration des difficultés de classification des leucoses néo-natales. En effet longtemps considérée comme monoblastique, elle sera finalement typée comme lymphoblastique grâce aux colorations spécifiques.
La chimiothérapie débutée le 20 Avril entraine en 72 heures l'aplasie médullaire. (drogue utilisée : cytosine arabinoside).
Sergine meurt le 29 Avril soit 23 jours après sa naissance.
L'enquête familiale est négative.

---

10. JOS... Vincent, débile à terme, nait le 14 Décembre 1971.
Sept semaines plus tard, le médecin de famille note une pâleur intense d'apparition récente. Un hémogramme montre une anémie profonde (1.500.000 hématies/mm3) et une intense hyperleucocytose (500.000 leucocytes dont 95 % de blastes). Hospitalisation le 10 Février 1972. A l'examen : pâleur, modules dermiques thoraco-abdominaux, splénomégalie, augmentation de volume des deux testicules, du rein gauche et enfin de l'abdomen.
De multiples traitements n'entrainent qu'une amélioration transitoire. Successivement sont essayés avec plus ou moins de succès : vincristine, rubidomycine, cytosine, arabinoside, 22.050 (dérivé de la rubidomycine).
La rémission n'est jamais obtenue.
Après des hésitations cytologiques, on conclut qu'il s'agit d'une leucémie aigue myeloblastique.
A l'heure où ces lignes sont écrites l'enfant vit encore.

---

11. L'histoire de LER... Véronique présente beaucoup d'analogies avec celle déjà citée de FIL... Florian. Trisomie 21, cardiopathie et leucose dont l'évolution devait être encore plus foudroyante (18 heures) .
La symptomatologie était faite de purpura, hépatomégalie, souffle systolique mésocardiaque intense, et déficit neurologique.
La mère était âgée de 37 ans à la conception.

---

12. LAP... Yannick nait le 24 Janvier 1971. C'est un mongolien porteur d'une cardiopathie congénitale.
Immédiatement on note le facies évocateur, mais aussi une tuméfaction cervicale droite, un gros foie avec reflux, une rate palpable, une hypotonie et un souffle haut situé.

Entre le deuxième et le quatrième jour apparait un ictère s'accentuant progressivement, des éléments cutanés plans et rougeâtres à la face antérieure du thorax, tandis que la splénomégalie s'accroit.
Le décès survient le 27 Janvier dans un tableau de coagulation intravasculaire.

Les trois cas ci-dessous ne seront que brièvement évoqués car ils feront l'objet dans les pages suivantes, d'une étude détaillée.

---

13. LEG... Marie-Hélène est hospitalisée à l'âge de un mois à DAKAR pour météorisme abdominal, pâleur, fièvre et splénomégalie. La leucose lymphoblastique ne sera affirmée que trente jours plus tard. Le traitement amènera deux rémissions, mais la seconde rechute sera fatale. Durée de vie : 10 mois.

---

14. RUF... Laurence : première hospitalisation vingt jours après la naissance, pour des manifestations purpuriques, tout d'abord attribuées à une fragilité capillaire. Dix semaines plus tard le diagnostic de leucose est porté . Durée de vie : 5 mois.

---

15. MAZ.... Karine a maintenant près de quinze mois, et représente à notre connaissance le seul cas de leucose néo-natale ayant eu une telle survie. Diagnostic porté à 15 jours. Toutefois une pâleur intense avait attiré l'attention dès la naissance.

CHAPITRE III : CONTEXTE DE LA LEUCOSE AIGUE NEO-NATALE

Nous entendons par là l'étude des facteurs familiaux, les anomalies de gestation ayant pu avoir une incidence sur la genèse de la leucémie néo-natale.

Dans ce chapitre nous étudierons en premier lieu ces facteurs familiaux :

- le sexe
- les antécédents familiaux
- les antécédents obstétricaux

en second lieu les étiologies :

- viroses
- radiations et toxiques
- anomalies chromosomiques.

A.- FACTEURS FAMILIAUX :

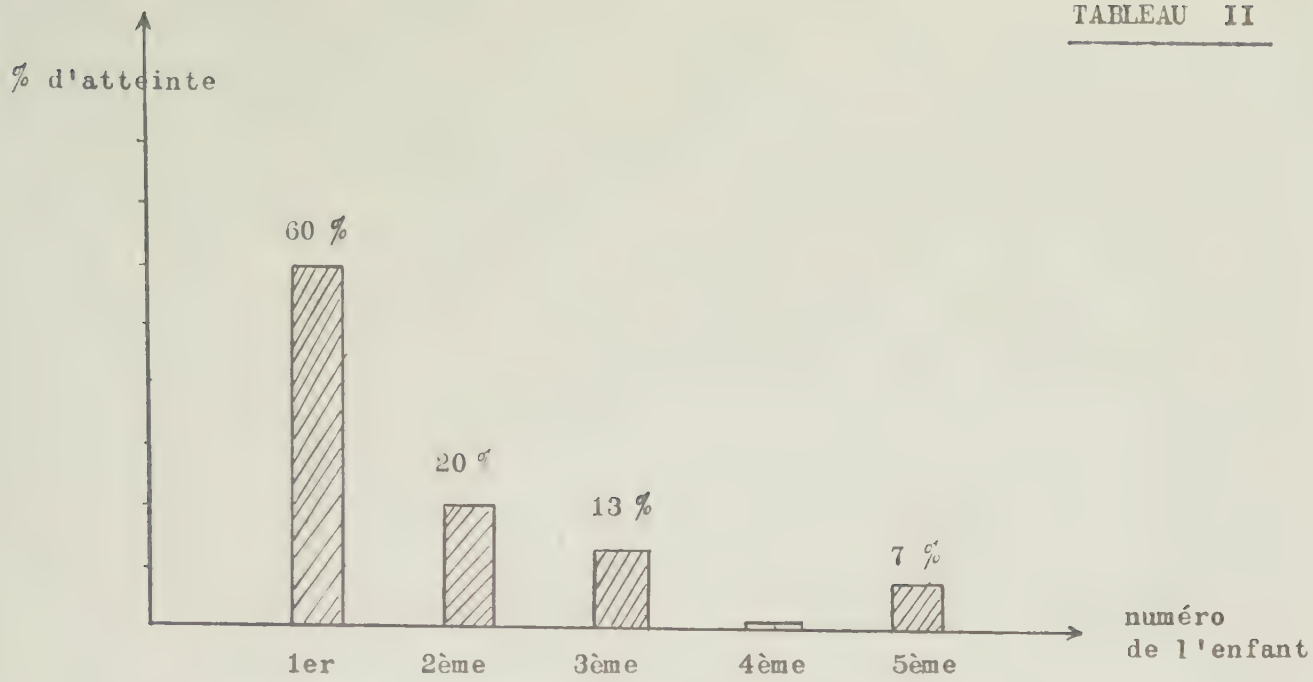
1. Le sexe du nouveau-né leucémique :

Les diverses publications soulignent que la leucose néo-natale frappe avec une nette prédominance le sexe masculin. Le chiffre de deux garçons pour une fille est communément admis.
PIERCE dans sa revue de littérature faisant état de 32 cas arrive à 62 % de garçons (résultats pratiquement superposables si l'on se contente des formes purement congénitales : 59 %).
Pour notre part, nous obtenons des résultats sensiblement différents puisque les filles sont un peu plus nombreuses (8 sur 15 soit 53 %). Il est donc raisonnable de penser que la fréquence dans les deux sexes est identique.

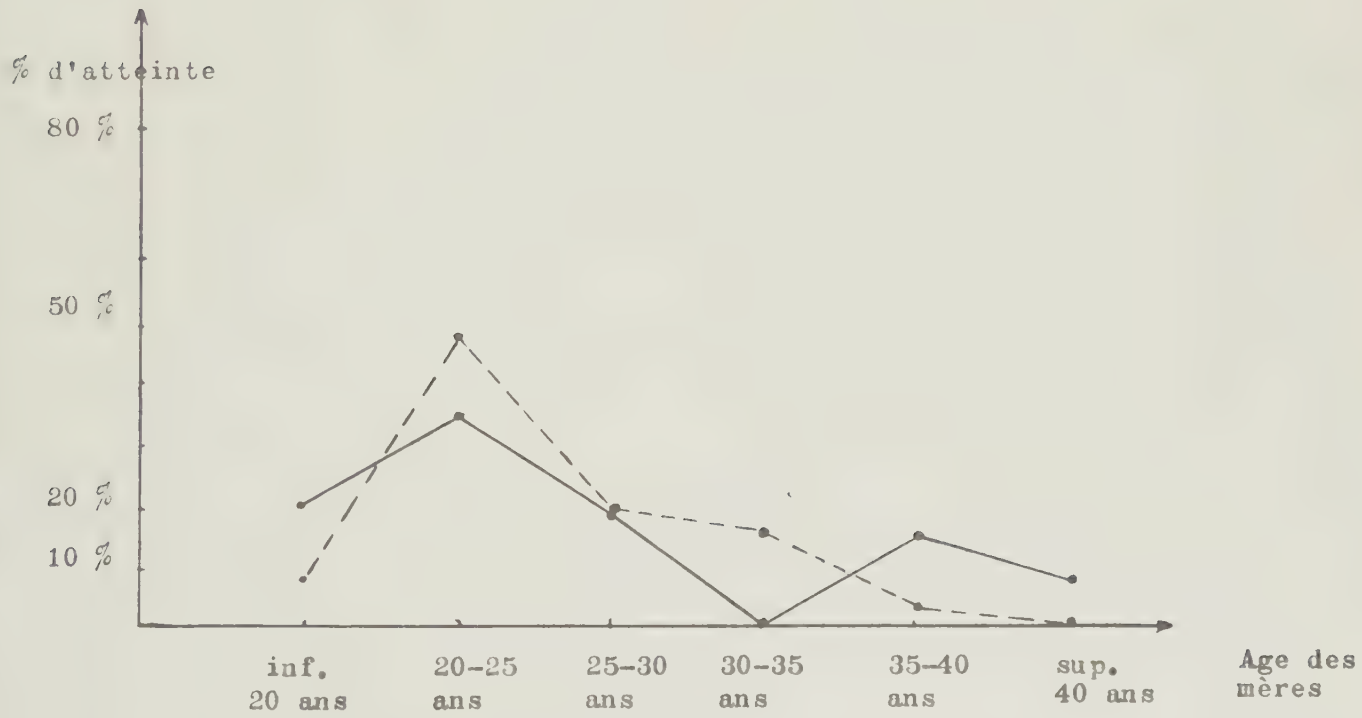
TABLEAU I

	Type de la leucose	Poids naissance en grammes	Mongolien	Age de la mère	N° de gestation	Pare	N° de l'enfant atteint	Sexe	Type histologique
C... D...	congénitale	?		27	4	3	3	M	Lymphoblastique
MAR... Isabelle	congénitale	3470		.	1	1	1	F	Myeloblastique
DEV... Pascale	congénitale	3100		.	3	3	3	F	Myeloblastique
SER... Catherine	congénitale	3040		18	2	1	1	F	Myeloblastique
MER... Joël	congénitale	2850		24		1	1	M	Hémocytoblastique
FIL... Florian	congénitale	3200	+	20	2	1	1	M	Myeloblastique
OLI... Joan	congénitale	3800		21	2	2	2	M	Myeloblastique
DEL... Yann	congénitale	2900		23	1	1	1	M	Myeloblastique
DRE... Sergine	congénitale	3000		19	1	1	1	F	Lymphoblastique
JOS... Vincent	Néo-natale	2520		28	2	2	2	M	Lymphoblastique
LER... Véronique	congénitale	3740	+	37	4	1	1	F	Myeloblastique
LAP... Yannick	congénitale	2600	+	42	5	5	5	M	Hémocytoblastique
LEG... M.Hélène	Néo-natale	2700		38	1	1	1	F	Lymphoblastique
RUF... Laurence	Néo-natale	3800			2	2	2	F	Promonocytaire
MAZ... Karine	congénitale	2400		23	1	1	1	F	Myeloblastique

TABLEAU II



LE NOUVEAU-NE LEUCEMIQUE : RANG DANS LA FRATRIE



—— Age de la mère ayant mis au monde un enfant leucémique

--- Répartition moyenne des parturientes françaises (sur 1000 cas)

2. Les parents :

- Les antécédents pathologiques lorsqu'ils existent sont banals. On ne retrouve aucune fréquence morbide particulière (cf Tableau)
- Pour les ascendants, les dossiers n'apportent en règle aucun fait notable. A noter toutefois que le grand-père maternel de MAZ... Karine était décédé à l'âge de 50 ans de leucémie chronique.
- L'âge du père ne diffère pas de l'âge moyen de paternité au sein d'une population normale.
- La mère, dans la majorité de nos cas est jeune (courbe superposable à celle de la population moyenne). Pour les 12 observations où l'âge de la mère est connu : 7 femmes ont moins de 25 ans, et notre moyenne est à 26 ans et demi.
  Deux des trois mères des nouveaux-nés leucémiques et mongoliens étaient âgées de près de 40 ans.

3. Le rang dans la fratrie :
   Dans la majorité des cas, le petit malade était le premier enfant au foyer. Toutefois, J. BERNARD et Coll. en 1955 remarquaient l'absence d'incidence de ce rang de naissance sur la leucémie (répartition analogue à la population moyenne).

4. Il n'existe pas à notre connaissance de mère leucosique aigue ayant mis au monde un nouveau-né atteint de leucémie aigue.
   Les grossesses chez les femmes victimes d'une telle maladie sont extrêmement rares, et en règle ne vont pas à terme tant la mortalité foetale est élevée.
   Tout au plus deux cas ont été rapportés dans la littérature où des mères leucémiques ont donné naissance à un enfant devenu leucémique dans les mois suivants (5ème et 9ème mois). Les faits se ressemblent de manière étrange.
   Dans les deux occasions la découverte chez la mère se fit lors de l'accouchement par suite d'anomalies cliniques (il s'agissait de formes lymphoblastiques) . (Réf. CRAMBLETT - J.BERNARD).

TABLEAU III

ANTECEDENTS FAMILIAUX DE NOS DOSSIERS

C... D...	:	Mère ayant eu une "tendance hémorragique" un frère décédé à la 18 ème heure de cyanose et hémorragies.
MAR... Isabelle	:	dans la famille paternelle, des accidents d'incompatibilité Rh chez les frères du père.
DEV... Pascale	:	2 frères ont eu pendant la grossesse de la mère un ictère infectieux bénin, traité par des corticoïdes et vite résolutif.
SER... Catherine	:	avortement chez la mère à l'âge de 16 ans. Tuberculose de la mère traitée en 1951 et guérie.
FIL... Florian	:	enfant d'une deuxième grossesse. La première a été interrompue par une fausse couche spontanée au 3ème mois.
JOS... Vincent	:	un oncle paternel décédé à l'âge de 8 jours d'une malformation congénitale : imperforation anale.
LER... Véronique	:	mère ayant présenté une tuberculose pulmonaire 5 ans auparavant, traitée.
LEG... Marie-Hélène	:	Un oncle maternel, mongolien, décédé de méningite à l'âge de 18 mois.
RUF... Laurence	:	mère "tendance aux écchymoses". Goître apparu à l'âge de 10 ans, ayant augmenté de volume à la puberté (traité). Kyste cervical régressif en 1968
MAZ... Karine	:	un grand-père maternel décédé de leucose chronique à l'âge de 50 ans.

5.- La leucémie chez les jumeaux a déjà été citée, mais la découverte a toujours été très postérieure à la période néo-natale (SHAJETKO 1965 - WEGELIUS 1960).

6.- Quant aux leucémies néo-natales survenues chez plusieurs enfants de la même fratrie, nous n'en connaissons qu'un exemple.(CAMPBELL 1962 Le premier enfant était mort à l'âge de 4 semaines dans un tableau hémorragique. On avait alors évoqué sans preuve biologique " l'hémophilie ". Une soeur née deux ans plus tard, hospitalisée à l'âge de 3 semaines, décède d'un volvulus du grêle avec anémie et thrombopénie. L'autopsie révèle une leucémie myeloblastique. On constate chez le 3ème enfant, un garçon, vers la septième semaine, une pâleur, une hépatomégalie, en rapport avec une leucose monoblastique. Malgré le traitement, il meurt 12 jours plus tard. Avec le recul CAMPBELL pense que "l'hémophilie" était en fait une leucémie.

7.- La consanguinité des parents a été signalée une seule fois par BOUTON en 1961. Il s'agissait d'une forme lymphoblastique révélée le premier jour de la vie. Les parents étaient cousins germains.

B.- ETIOLOGIES

La recherche des facteurs susceptibles d'induire la maladie ou pour le moins de la favoriser doit être de règle au cours des leucémies aigues néo-natales.

1.-En bon rang parmi ceux-ci viennent les virus et quelques parasites. Mais les recherches si bien in-vivo qu'en post-mortem sont très décevantes. Toutefois, CARPER en 1968 publiait une observation dans laquelle la mère comme l'enfant hébergeaient dans leurs tissus, le même virus du groupe herpès. Il est intéressant de noter que cette découverte fut le produit d'une recherche systématique (culture de tissus et étude en microscopie électronique) car en aucun cas la clinique n'avait permis de soupçonner la présence de ce virus.
Dans nos dossiers la recherche n'a pas été régulièrement poussée à fond dans ce domaine, mais dans la majorité des cas ont été pratiqués : le Dye-test de la toxoplasmose, et l'étude des anti-corps anti-rubéoleux. Ils ont été assez souvent positifs mais à des valeurs qui ne témoignaient que d'une transmission passive banale. Les résultats de MAZ... Karine ont été contradictoires et très contreversés, chez DEL... Yanne une rubéole congénitale est possible comme en témoignent les chiffres suivants : positif à 1/80ème et 15 jours plus tard en post-mortem : positif à 1/1250 ème.
Mais à la vérification, la recherche attentive du virus s'est avérée négative. Il n'y avait pas d'autre part de lésions histologiques évocatrices d'une virose.
Signalons que toutes les sérologies de la syphilis se sont avérées négatives.

2.- Les radiations (rayons X, atomiques, etc...) . La plus grande partie des mères a subi le classique examen radiologique pulmonaire du 3ème mois.
Signalons pour mémoire que Madame JOS ..., enseignante a été

TABLEAU IV

	Durée de gestation	Radios irradiations pendant grossesse	Incidents pendant la grossesse	Théra-peut. pendant gestat.	Accouchement
C... D...	Terme	?			
MAR... Isabelle	Terme	R.P. 3ème mois			
DEV... Pascale	Prématuré 15 jours	0			
SER... Catherine	Terme	R.P. 6ème mois	allergie		
MER... Joël	Terme	0			
FIL... Florian	8 mois $\frac{1}{2}$	R.P. 3ème mois	métrorragies au 2ème mois	1	hydramnios placenta d'anasarque
OLI... Joan	Terme	R.P. 3ème mois	vomissements intenses au début	2	
DEL... Yann	Terme	0	pyelonéphrite à colibacilles	3	Rupture précoce des membranes. Circulaire lache du cordon
BRE... Sergine	Postmaturé 10 jours	R.P. 3ème mois			échec du déclanchement par sparteine césarienne
JOS... Vincent	Terme	contact avec sources irradiantes 2 ans avant	vaginite	4	
LER... Véronique	Terme	?			Césarienne pour antécédents tuberculeux de la mère
LAP... Yannick	7 mois 2/3	0			
LEG... Marie-Hélène	Terme	0		Nivaquine (Dakar)	Césarienne pour présentation du siège
RUF... Laurence	Terme	0			
MAZ... Karine	8 mois $\frac{1}{2}$	0	anémie au 6ème mois	5	

R.P. = radio pulmonaire

1 progestérone Retard
2 chlorammonic - hexaquine - frubiose - papavérine - cyclo 3 - Enduron
3 Pénicilline - colimycine
4 Test au Duogynon - Gynergene - Primpéran - Catalgine - cyclo 3 - Algo névriton
5 Fer B.12 - Heptamyl - Tamarine Difrarel B

en contact 2 ans avant sa gestation, avec une source radio-active. Il s'agirait de ces très faibles sources utilisées dans les écoles pour illustrer les cours de physique nucléaire. (contact bref, épisodique, avec rayons de faible intensité).
MATTELAER et RILEY ont cité le cas d'un nouveau-né mongolien et leucémique dont la mère était manipulatrice en radiologie.

- Les médicaments absorbés par les mères sont très banals : progestatifs, diurétiques, antibiotiques (cf : tableau). Aucune de ces femmes n'avait pris avant ou pendant la grossesse d'immuno-suppresseurs, de radio-mimétiques.

3.- Anomalies chromosomiques :

Le risque leucémique, sans préjuger de l'âge de survenue est de l'ordre de 0,17 % pour une population normale et de 2,7 % chez les mongoliens selon STEWART.
De fait chez nos 15 malades, 3 sont porteurs d'une trisomie 21 soit 20 %.
C. WEISGERBER, G. SCHAISON et J. TANZER, ajoutent qu'il existe un fort pourcentage de leucémies aiguees congénitales chez les trisomiques, ils le chiffrent à 25 %, et enfin insistent sur la fréquence de l'association mongolisme-leucémie dans une même famille.
La délétion d'un bras court d'un petit chromosome (chromosome Phi) dans la leucémie myeloïde chronique , la notion d'un chromosome 21 surnuméraire dans le mongolisme, la fréquence des leucémies aigues des mongoliens, avaient fourni matière à spéculations et à hypothèses.
Celles-ci s'écroulent actuellement depuis que l'on sait que le chromosome philadelphie intéresse de 22.
Rappelons toutefois pour mémoire que ce chromosome Phi est l'apanage de la leucémie myeloïde chronique, et n'a jamais pu être mis en évidence dans les formes aigues qui sont notre propos.

La trimonie 21 associée à la leucose pose de nombreux problèmes que nous soulèverons ultérieurement aux chapitres : évolution traitement et diagnostic différentiel.
Notons encore pour clore ce chapitre qu'on a décrit des leucoses aigues associées à des cardiopathies congénitales (STRANSKY), à un syndrome d'ELLIS VAN CREVELD (MILLER) à un syndrome BONNEVIE-ULRICH (PRIDIE) etc...

Au total :

La recherche d'un éventuel facteur leucémogène s'est à ce jour avérée négative.
L'âge des mères est normal. Aucun toxique particulier n'a été absorbé et on ne trouve pas de notion d'irradiation. Elles n'ont pas été l'objet d'aggressions virales. De plus gestations et accouchements ne sont pas pathologiques. Le seul élément à retenir est la fréquence de la survenue de la leucémie aigue congénitale chez les mongoliens (20 % des cas de L.A.C. sont décrits chez ces derniers.)

CHAPITRE IV - SEMEIOLOGIE

I.- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE ou les premières anomalies qui retiennent l'attention , de l'accoucheur, du médecin traitant ou même des parents.

Il s'agit le plus souvent de manifestations cutanées : pâleur extrême, nodules leucémiques spécifiques ou éruptions plus ou moins bien définies.

Ces atteintes tégumentaires peuvent à elles seules déclencher des investigations qui apportent le diagnostic de leucose. Ailleurs, parce qu'accompagnées d'un minimum de symptômes, ou d'un examen clinique pauvre, elles ne sont que simplement mentionnées et ce n'est que secondairement lorsque le tableau s'aggravera que l'on sera en mesure de replacer ces manifestations initiales dans leur contexte. De toute façon : retrouvées avec une grande fréquence dans les formes néo-natales, elles sont toujours inaugurales dans les congénitales. Elles peuvent être isolées ou accompagnées d'un ou plusieurs signes de la période de pleine évolution. Parmi ces derniers nous ne ferons que citer : la dyspnée, l'hépatomégalie, la splénomégalie, la fièvre, un subictère, ou un météorisme abdominal. (Nous détaillerons ces éléments dans le paragraphe suivant).

Quoiqu'il en soit toute découverte d'anomalies de ce type devrait conduire systématiquement à pratiquer un hémogramme et sans doute un myelogramme. Il faut toutefois savoir que les perturbations hématologiques peuvent ne se démasquer qu'avec retard et qu'en conséquence il est parfois nécessaire de répéter les examens (exemple : LEG... Marie-Hélène).

II.- PRINCIPAUX SYMPTOMES

1. L'hépatosplénomégalie ne manque pratiquement jamais. Elle est souvent toute initiale, mais dissociée dans le temps. Ici la spénomégalie prédomine, ailleurs c'est l'hépatomégalie. Dans certains cas les augmentations de volume sont parallèles, dans d'autres indépendantes. Le traitement peut faire diminuer le foie et la rate, mais aussi n'avoir aucun effet sensible. L'hépatosplénomégalie peut rester modérée, mais bien souvent elle est très importante : les organes atteignent la ligne horizontale passant par l'ombilic ; voire même descendent dans une fosse iliaque. La consistance hépatique est habituellement ferme.

2. Les manifestations cutanées :

Elles sont de plusieurs types :

a) les hémorragies cutanées (pétéchies - ecchymoses) ont été retrouvées dans 66 % de nos cas. Elles peuvent apparaitre à n'importe quel moment de l'évolution sans topographie préférentielle . Lorsqu'elles sont précoces, ce qui est souvent le cas, il n'y a en règle aucune corrélation avec un déficit plaquettaire qui se démasque beaucoup plus tardivement. Nous reviendrons au chapitre hématologique sur ce problème.

b) Les manifestations cutanées spécifiques sont presque aussi fréquentes. Leur survenue dans le temps est variable, leur apparition brutale en une ou plusieurs poussées. Elles peuvent être spontanément régressives ou persister, être mono ou polymorphes. Leur siège est extrêmement variable, mais la face est volontiers atteinte en premier, la tendance à la généralisation est classique. Tous ces éléments ont un point commun : ils reposent sur une base indurée.

On distingue :

- les éléments épidermiques, superficiels, rouge-violacés, ailleurs bleuâtres, grisâtres ou cuivrés, surèlevant et indurant la peau,

- les éléments dermiques recouverts d'une peau chamois ou cuivrée,

- les éléments hypodermiques, à limites plus imprécises, surmontés d'une peau normale.

Ces leucémides parfois se surinfectent , se nécrosent ou deviennent hémorragiques.

Les biopsies montrent ou bien un infiltrant leucémique sans que le type cytologique soit toujours reconnaissable, ou bien encore des aspects remaniés et indifférenciés.

3.- Les adénopathies périphériques :

Certains auteurs les estiment très fréquentes. Ceci ne semble vrai que si l'on tient compte des adénopathies survenues en cours d'évolution, ce qui est le cas chez près de la moitié de nos malades.

Une ou plusieurs aires ganglionnaires peuvent être envahies par édosions subites. En paquets ou isolées, ces adénopathies sont inégales entre elles, sans péri-adénite, n'ayant aucune tendance spontanée à régresser. Dans quelques cas on a suspecté cliniquement de volumineuses adénopathies profondes abdominales devant des tuméfactions ne semblant pas devoir répondre à des viscères. Lors des vérifications anatomiques l'envahissement ganglionnaire est quasi constant.

Des ganglions thoraciques médiastinaux sont possibles mais rares.

4. Un autre signe mérite de retenir l'attention : le météorisme abdominal . (66 % des cas). Qu'il apparaisse d'emblée ou plus tardivement, il est volumineux presque toujours accompagné d'une circulation veineuse collatérale, sans ascite. Son mécanisme n'a pas été élucidé.

5. De nombreux auteurs ont insisté sur les manifestations respiratoires : dyspnée - cyanose. Ici 26 % des cas. Leur origine ne parait pas univoque. Elles peuvent traduire une surinfection pulmonaire banale chez ces enfants fragiles, mais aussi des troubles ventilatoires par compression (adénopathies) ou encore une infiltration pulmonaire leucémique. Signalons cependant que la majorité de nos vérifications anatomiques ont montré l'intégrité du parenchyme pulmonaire (même chez les nourrissons dyspneiques).

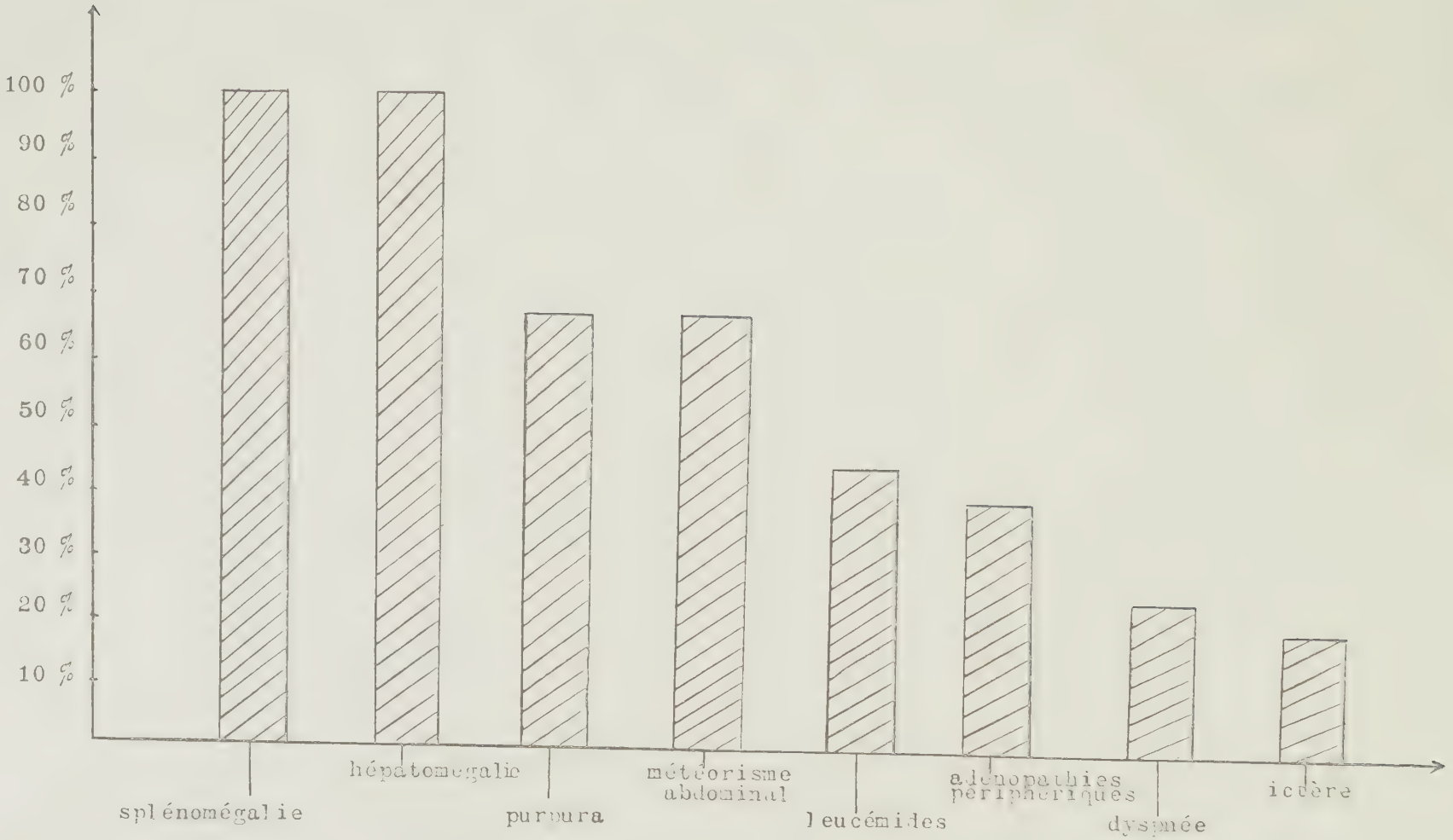
6. L'ictère est absent et tardif. Sa valeur séméiologique est faible à un âge de la vie où l'ictère est si fréquent et le mécanisme si variable.

7. La fièvre est banale, survenant à un stade ou à un autre de l'évolution. Elle répond presque constamment à un foyer infectieux concomitant: O.R.L., pulmonaire, urinaire ou digestif.

8. L'exophtalmie : n'a pas été mise en évidence ici.

9. Nous n'avons jamais trouvé trace de description de gros testicule. Pourtant 2 de nos 7 garçons ont présenté de manière transitoire l'augmentation de volume d'une bourse associée à celle du testicule correspondant. Dans les 2 cas, l'autopsie a mis en évidence un simple raptus hémorragique.

SIGNES CLINIQUES LES PLUS FREQUENTS A LA PERIODE DE PLEINE EVOLUTION



10. Les hémorragies, volontiers digestives, se voient essentiellement à la phase terminale et peuvent être la cause de la mort.

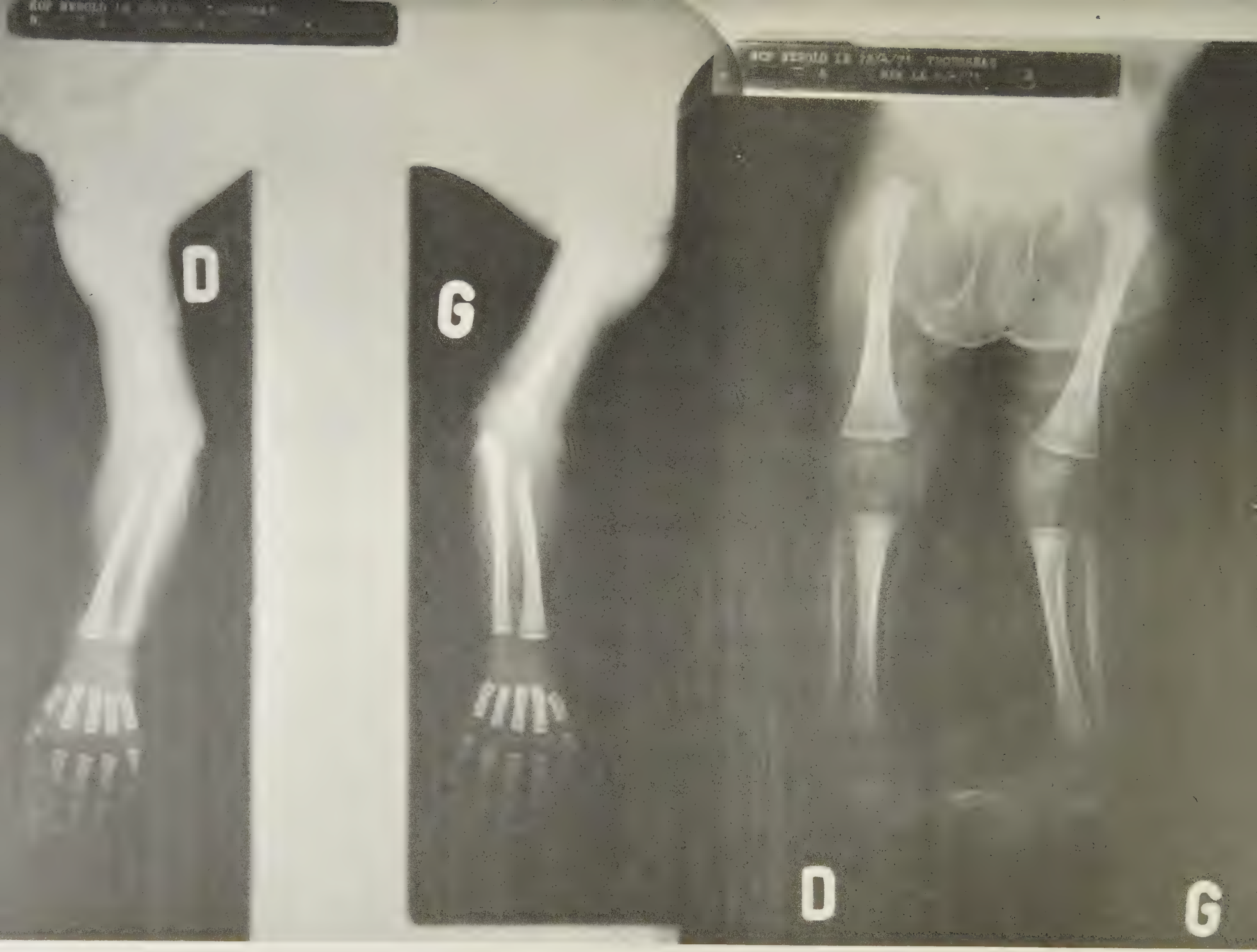
Par ailleurs :

- lorsque l'évolution en a laissé le loisir, des radiographies du squelette ont été systématiquement demandées . Elles se sont avérées en général normales sauf dans le cas de BRE... Sergine où ont été mises en évidence des bandes claires métaphysaires sur les os longs (cf : photo). La rareté de l'atteinte osseuse à cet âge est peut être dûe au fait que chez le nouveau-né toute la moelle est hématopoïetique.

- le fond de l'oeil de OLI... Joan a montré une lésion choroïdo-rétinienne associant une pigmentation localisée et une atrophie en petite plage à contours irréguliers. De telles découvertes sont très rares dans ce type de leucos et notre pourcentage est concordant avec les publications étrangères.

- Signalons que la recherche de localisations blastiques dans le liquide céphalo-rachidien de ces nouveaux-nés a été faite à plusieurs reprises . Les blastes n'y ont été retrouvés qu'en 2 occasions. Ajoutons que les compte-rendus d'autopsie ne font qu'exceptionnellement état de localisations cérébrales.

Au total : tous les symptômes classiques de la leucémie aigue des enfants peuvent s'observer à la période néo-natale. L'élément sémeiologique le plus remarquable est la grande fréquenc des lésions cutanées. L'importance des troubles digestifs, des surinfections respiratoires, ne fait que témoigner de la fragilité du terrain sur lequel survient l'hémopathie.


D
G
D
G

CHAPITRE V : DONNEES HEMATOLOGIQUES

Les leucémies aigues néo-natales sont très difficiles à étudier sur un plan statistique non seulement parce que peu nombreuses, mais surtout parce qu'il n'existe aucune unité de classification dans les nomenclatures internationales.

Toutefois un fait est certain : elles présentent des différences notables avec les leucémies aigues des enfants plus âgés par :

- la non-prédominance des formes lymphoblastiques mais au contraire la grande fréquence des formes myelocytaires,
- l'inconstance du phénomène "hiatus leucémique"
- l'absence de parallélisme entre le pronostic et le type cytologique

Anomalies sanguines et médullaires seront successivement envisagées.

Les hématies :

Il est classique de dire que l'anémie peut être absente ou discrète à la phase initiale et que l'on peut même retrouver la polyglobulie néo-natale physiologique.

Nous savons que l'enfant nait polyglobulique et qu'à 14 jours il possède encore 5.200.000 hématies/mm3 (OSKI) . Nous voyons donc en consultant le tableau des N.F.S. initiales que tous nos cas ont des chiffres inférieurs et sont donc anémiques.

Il est à noter que seul C.... D... avait extériorisé des hémorragies dans les heures qui précédaient la N.F.S. et qu'en conséquence l'anémie peut être imputée totalement ou partiellement à cette raison.

TABLEAU VII

NOM	Date de la première N.F.S.	hématies	leucocytes	thrombocytes
C... D...	6ème jour	3.730.000	6.600	?
MAR... Isabelle	19ème jour	2.260.000	38.800	15.000
DEV... Pascale	2ème jour	5.080.000	89.000	134.000
SER... Catherine	2ème jour	3.200.000	662.000	200.000
MER... Joël	8ème jour	3.440.000	97.200	180.000
FIL... Florian	1 er jour	2.800.000	494.000	278.000
OLI... Joan	9ème jour	3.400.000	590.000	70.000
DEL... Yann	12ème jour	3.400.000	35.000	250.000
BRE... Sergine	9ème jour	3.990.000	26.800	297.000
JOS... Vincent	7ème semaine	1.500.000	1.330.000	60.000
LER... Véronique	1er jour	4.625.000	75.800	36.000
LAP... Yannick	1er jour	4.700.000	155.000	650.000
LEG... Marie-Hélène	2ème mois	3.000.000	42.800	?
RUF... Laurence	3ème mois	2.500.000	175.000	50.000
MAZ... Catherine	16ème jour	3.680.000	44.500	330.000

Dans tous les autres cas l'anémie semble en rapport essentiellement avec une carence de production médullaire en hématies. Il ne faut cependant pas négliger la possibilité de phénomènes hémorragiques occultes comme en témoigne l'infarcissement de certains viscères dans les vérifications anatomiques.

Enfin signalons encore que chez un enfant qui n'a pas saigné et qui présente à l'âge de 15 jours moins de 4 millions de globules rouges par mm3, cela signifie que même si la maladie ne se démasque qu'à cet âge ou plus tardivement, le processus pathologique remonte pour le moins à la naissance.

La tendance spontanée est à l'accentuation progressive de l'anémie.

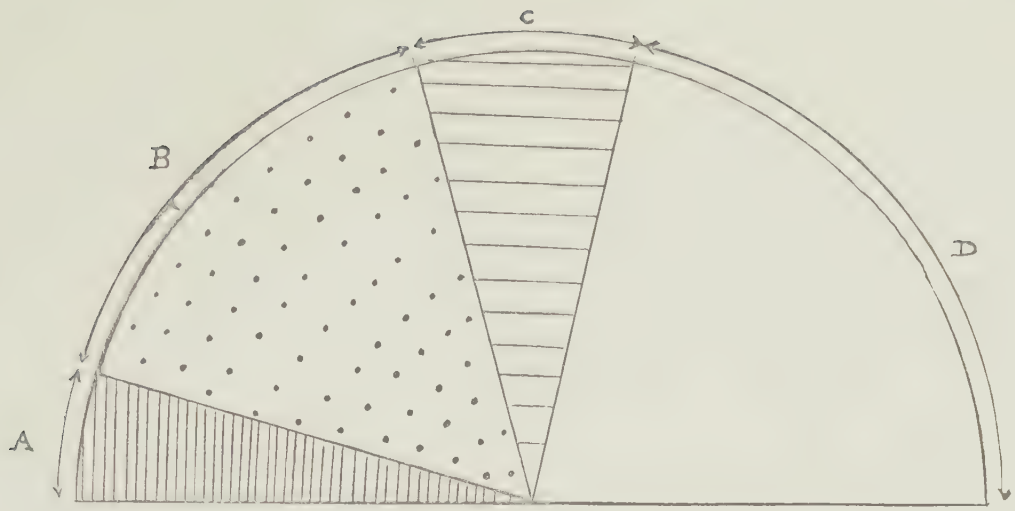
Ses caractères ne sont pas spécifiques : on retrouve anisocytose, poïkilocytose, anisochromie.

Les plaquettes

sont en règle de morpholie normale. Selon les différents auteurs on doit admettre comme satisfaisants en fonction de l'âge les chiffres suivants : aux 5 premiers jours : de 100.000 à 300.000 plaquettes par mm3 ou bien encore de 84.000 à 478 /mm3 et au-delà de la première semaine de 150.000 à 450.000/mm3.

Or il est classique de dire qu'au début du processus leucémique les thrombocytes sont respectés en quantité. Nous ne pouvons souscrire à cette affirmation, car nous voyons à travers nos cas que 1/3 sont franchement pathologiques.

L'incidence purpura ou manifestations hémorragiques et numération plaquettaire mérite discussion. On estime qu'il n'y a aucun parallèlisme entre eux, et qu'en conséquence le déficit plaquettaire ne saurait être en cause pour expliquer de tels phénomènes.



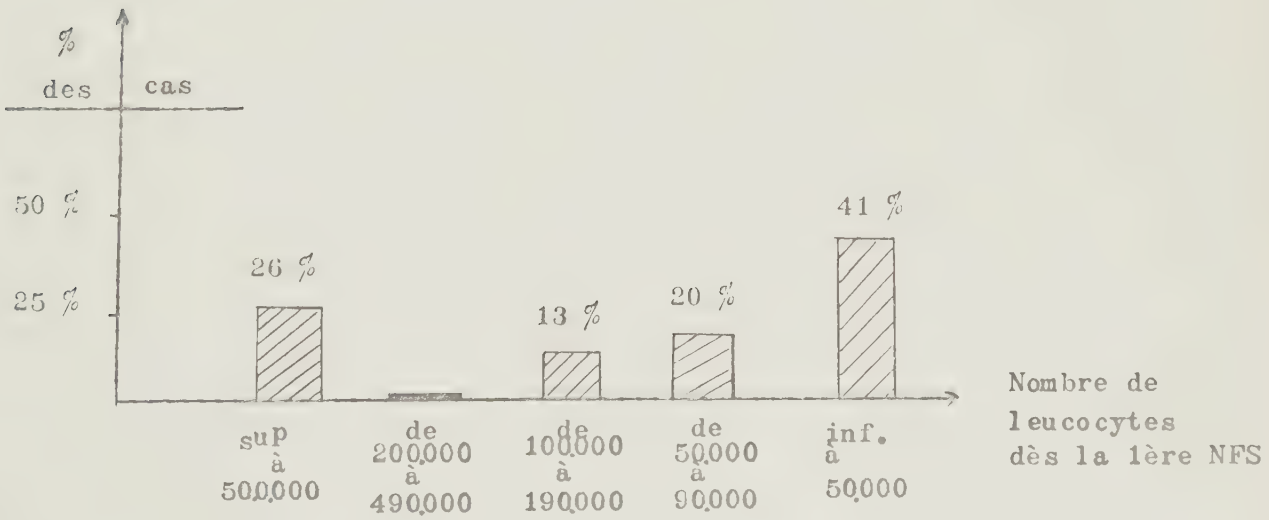
NOMBRE DE THROMBOCYTES LORS DE LA DECOUVERTE DE LA LEUCOSE

Zone A : hyperplaquettose supérieure à 400.000/mm3

Zone B : zone normale de 200.000 à 400.000/mm3

Zone C : hypoplaquettose entre 190.000 et 80.000/mm3

Zone D : zone purpurique par hypoplaquettose inférieure à 80.000/mm3



Nous avons la chance de posséder 5 dossiers dans lesquels il existe purpura ou ecchymoses, avec le jour de leur apparition, numération plaquettaire. Les chiffres obtenus sont les suivants : 15.000/mm3 ; 36.000/mm3 ; 134.000/mm3 ; 125.000/mm3 et 200.000/mm3. Si l'on admet que les troubles cutanés traduisant un déficit de l'hémostase, apparaissent pour des thrombopénies inférieures à 70.000/mm3, nous voyons que 2 cas sont expliqués par ce simple mécanisme.

De plus, RUF... Laurence associait purpura - 125.000 plaquettes, mais une hypofibrinémie, un déficit en facteurs II, V, X, XII et un allongement du temps de thrombine, évoquant un syndrome de consommation.Nous n'avons pas eu connaissance de l'hémostase des enfants possédant 134.000 et 200.000 plaquettes, mais on peut alors formuler les hypothèses suivantes :
- purpura vasculaire chez les enfants infectés,
- fragilité vasculaire particulière
- syndrome de consommation
- thrombopathie par anomalie de la plaquette.

Notons qu'inversement avec des taux de 35.000 et 47.000 thrombocytes certains nourrissons n'avaient aucune tendance à l'extravasation.

Les leucocytes

Les chiffres cités , lors de la numération initiale s'échelonnent entre 50.000 et 500.000 éléments/mm3. Quelques cas sortent de ces normes :

- avec leucocytose normale (FISCHER) (REIMANN) (J.BERNARD)
- avec leucopénie : 2800/mm3 (HJELT)
  3600/mm3 (FONTAN)
- avec très intense hyperleucocytose : 1.300.000/mm3 (CARPER),

dans un cas rapporté, qu'il considérait comme un record en la matière. Pourtant BRESCIA en 1959 avait déjà signalé un nouveau-né leucémique possédant 1.500.000 éléments/mm3. Pour notre part nos cas se situent entre 1.330.000/mm3 à 26.800/mm3, dont deux autres dans la zone de 600.000/mm3. Il faut dire que les résultats se modifient très rapidement, même en l'absence de tout traitement, y compris transfusions. Exemple LER... Véronique : 75.800/mm3 et le lendemain 142.000/mm3.

Dans tous les cas, (sauf C.... D....) les cellules anormales sont présentes dans le sang, le plus souvent dès le premier hémogramme, parfois avec un petit retard (toutefois la moelle est d'emblée toujours pathologique).

Il ne nous est pas apparu que les chiffres les plus élevésde leucocytes, ou encore les plus bas, puissent être imputés à une variété cytologique particulière.

Nous reverrons au chapitre du myelogramme, les classifications.

Le sang périphérique est évidemment le reflet de la production medullaire. Nous signalons que dans les formes granuleuses le "hiatus leucémique" peut faire défaut. On entend par là un phénomène très particulier qui consiste en la coexistence sur un même frottis de blastes, mais aussi d'éléments plus matures, reproduisant la filiation médullaire et donnant au sang un aspect de moelle. Ce phénomène est bien connu et J. BERNARD et Coll. écrivaient en 1963 : "Il s'agit alors de formes qui ressemblent franchement aux transformations aigues des leucémies myeloïdes chroniques avec hyperplasie granulocytaire, faite non seulement de myeloblastes, mais aussi de myelocytes, métamyelocytes et promyelocytes".

A titre d'exemple, l'hémogramme de MAZ... Karine pratiqué à l'âge de 15 jours :

globules blancs	:	52.600
leucoblastes	:	36 %
promyelocytes neutrophiles	:	2 %
myelocytes neutrophiles	:	1 %
métamyelocytes neutrophiles	:	2 %
métamyelocytes éosinophiles	:	1 %
polynucléaires neutrophiles	:	32 %
polynucléaires éosinophiles	:	2 %
polynucléaires basophiles	:	3 %
lymphocytes	:	12 %
monocytes	:	4 %

Beaucoup d'auteurs décrivent des éléments monocytoïdes dysmorphiques dans le sang périphérique et en certaines occasions ces éléments peuvent amener à considérer à tort cette leucémie comme monoblastique. C'est ce qui est arrivé dans l'observation de la petite BRE... Sergine, jusqu'au moment où la cytochimie permit de redresser le diagnostic et de la classer comme lymphoblastique. Retenons de cet exemple que si le type histologique peut parfois être prévu sur la N.F.S. il ne peut être affirmé que sur le myelogramme et encore après recours à la cytochimie.

Le myelogramme :

1.- Le type

G. TCHERNIA pense qu'il existe la répartition suivante :

60 % de leucémies granuleuses

10 % de leucémies lymphoblastiques

30 % de leucémies indifférenciées et monocytaires.

TABLEAU IX

LES DIFFERENTS TYPES DE MOELLE

LYMPHOBLASTIQUE PURE

(JOS... Vincent)

Lymphoblastes	100 %

MYELOBLASTIQUE PURE

(DEL... Yanne)

. myeloblastes	80 %
. série érythrocytaire	2 %
. série non granuleuse	15 %
. série granuleuse	3 %

MYELOBLASTIQUE PARTIELLE

(MAZ... Karine)

Hémoblastes	:	30 %
myeloblastes	:	1 %
promyelocytes	:	5 %
métamyelocytes	:	5 %
polynucléaires N.	:	25 %
polynucléaires baso.	:	3 %
lymphocytes	:	25 %
monocytes	:	6 %
mégacaryocytes	:	rares

A titre indicatif, notre lot comportait :

8 cas de leucémies granuleuses (53 %)

4 cas de leucémies lymphoblastiques (27 %)

2 cas de leucémies à hémocytoblastes (indifférenciées) } 20 %
1 cas de leucémie promonocytaires }

- Affirmer la leucémie aigue ne pose en règle aucun problème.

- Préciser son type s'avère souvent plus difficile.

- Etablir une statistique précise en fonction des données de la littérature est une entreprise bien souvent impossible car :
  - la terminologie n'est pas la même pour tous les auteurs
  - certains blastes sont souvent difficiles à classer
  - l'étude cytochimique est incomplète ou absente.

Cette dernière fait appel à :
- la réaction des peroxydases, qui, positive caractérise les cellules de la lignée myeloïde
- la réaction par le Périodic acid Schiff (P.A.S.) qui colore les lymphoblastes
- la réaction par les estérases , spécifique des monocytes.

Les cas donnant une réponse négative ou discordante à ces trois réactions sont classés comme indifférenciés.

2.- Le degré d'envahissement de la moelle, par les cellules blastiques est variable selon le type de la leucose. De ce point de vue les formes lymphoblastiques ne diffèrent guère de celles de l'enfant plus âgé : des lames sur lesquelles on compte 90 à 100 % de lymphoblastes sont pratiquement de règle.

Pour les leucoses granuleuses il en va un peu autrement. On peut découvrir soit des atteintes massives et monomorphes myeloblastiques comme ci-dessus, soit des envahissements partiels avec persistance d'une maturation granuleuse mais augmentation du nombre de myeloblastes au nombre des éléments granuleux jeunes (promyelocytes + myelocytes).

Les autres lignées (globules rouges et plaquettes) absentes dans les envahissements monomorphes, peuvent persister quoique altérées dans les formes à envahissement partiel.

La filiation granuleuse peut être respectée partiellement ou totalement tandis qu'un clone myeloblastique prolifère à ses côtés. Dans quelques cas l'envahissement est mixte: myeloblastique et hémocytoblastique.

En principe le type myeloblastique partiel est habituel dans les dossiers des L.A.C. des mongoliens. Pour notre part deux de nos trois enfants atteints de trisomie 21 avaient une myeloblastique, le troisième une forme à hémocytoblastes. Ce même mongolien nous permet enfin de mettre en évidence un autre phénomène, rare, mais connu : la discordance entre la blastose sanguine et médullaire. En effet, LAP... Yannick, le même jour présentait 80 % d'hémocytoblastes dans le sang périphérique et seulement 2,5 % de blastes au niveau de la moelle iliaque.

CHAPITRE VI : DONNEES ANNEXES

Nous abordons ici, le domaine des explorations complémentaires. Nous énumérerons brièvement un certain nombre de constatations, sans pouvoir d'ailleurs dresser de statistique valable.

1°) Tous les caryotypes dont nous avons eu connaissance ont été conformes à notre attente clinique (trisomie 21 pour les mongoliens, et normaux pour les autres) .
On signalait toutefois chez LER... Véronique que deux cellules avaient perdu un chromosome du groupe 21.22 .

2°) Les glycémies nous sont apparues comme étant toujours dans les limites de la normale en fonction de l'âge.

3°) Sur le plan ionique : à deux reprises seulement des anomalies ont été découvertes. Dans le premier cas il s'agissait d'OLI... Joan, qui présenta de manière durable et isolée, un déficit de sa kaliemie (2,3 meq/litre), pour lequel plusieurs hypothèses devaient être avancées sans recevoir de confirmation.
Le deuxième cas concernait MAZ... Karine , qui au début de son hospitalisation, avait un petit déficit ionique global, qui devait très rapidement rentrer dans l'ordre.
Quant aux calcémies, elles étaient toutes satisfaisantes, si bien qu'aucun trouble de la coagulation ne peut être rapporté à un déficit de cet ion.

4°) Nos uricémies, étaient spontanément basses avant toute thérapeutique par les anti-métaboliques. Par la suite, comme il est habituel dans ce type de traitement, elles s'élevaient un peu malgré l'Allopurinol.
Cependant FIL... Florian présentait d'emblée une hyperuricémie à 255 mg/litre. Il faut ajouter que le même enfant possédait parallèlement une azotémie à 0,75 gr/litre, et une albuminurie massive.

5°) Signalons enfin que nous nous sommes trouvés à trois reprises en présence d'un phénomène de coagulation intravasculaire , au cours ou en fin d'évolution.

CHAPITRE VII : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

I. LE PROBLEME DES LEUCEMIES DU MONGOLIEN

1.- Habituellement rien ne distingue celles-ci de celles des enfants normaux, si ce n'est la grande fréquence de la forme myeloblastique partielle. Leur évolution est fatale à court terme : le risque hématologique s'additionnant souvent au risque malformatif, et à la fragilité particulière de ces nouveaux-nés (durée de vie moyenne de nos trois cas : un peu plus de 48 heures).

Toutefois, il existe dans la littérature des faits troublants. A 17 reprises, des nouveaux-nés mongoliens qui présentaient des critères cliniques et hématologiques de leucose aigue, ont vu leur moelle se normaliser entre le 1er et le 5ème mois. Ces "guérisons" ou "rémissions" ont été obtenues dans des conditions variables : très souvent simple traitement symptomatique, dans quelques cas s'est ajoutée une polychimiothérapie.

Avec le recul le bilan était le suivant en 1971 :

- 9 malades vivants sans anomalie hématologique (âges s'étendant de 9 mois à 6 ans dont 5 cas de plus de 2 ans)
- 4 malades décédés entre 8 mois et 6 ans de malformations ou d'accidents sans lésion leucémique à l'autopsie
- 4 malades décédés de leucémie aigue entre 15 et 30 mois après avoir connu une normalisation hématologique totale ou subtotale transitoire.

Syndromes myeloprolifératifs, passagers, propres aux mongoliens , états préleucémiques, rémissions spontanées de vraies L.A., la question est posée ?

Pour résumer la situation, citons C.WEISGERBER, G. SCHAISON et J.TANZER : " Au terme d'une étude attentive des observations de la littérature, il est impossible tant cliniquement que cytologiquement, de différencier les réelles leucémies congénitales, à évolution toujours fatale, des états leucémiques transitoires des nouveaux-nés mongoliens".

On peut encore admettre que : toute leucose congénitale aigue chez un mongolien qui guérit, est en fait un trouble temporaire de maturation des lignées sanguines, portant en lui toutefois une potentialité leucémique occulte.

Nous verrons ultérieurement que ce facteur évolutif est également critiquable.

2.- Il est bon de rappeler que chez le nouveau-né normal peuvent exister 30.000 leucocytes avec 60 à 70 % de polynucléaires souvent peu lobés. Des promyelocytes et des myelocytes sont vus occasionnellement. Durant les vingt quatre premières heures il est possible de rencontrer 5 % de métamyelocytes mais il n'y a jamais de myeloblaste.

II. INFECTIONS

1.- Virales

Les infections virales néo-natales peuvent en imposer à priori pour une leucose. En effet sur le plan clinique s'associent diversement : hépatosplénomégalie, adénopathies, fièvre, réaction méningée, purpura et éruptions polymorphes.

Si la N.F.S. montre par ailleurs des anomalies avec anémie, leucopénie ou hyperleucocytose avec myélémie, thrombocytopénie, il n'est pas déraisonnable de penser à une leucémie aigue. Toutefois un myelogramme répété au besoin à 48 heures d'intervalle, doit rapidement faire écarter ce diagnostic. Les recherches virales systématiques viendront ensuite confirmer.

Nous envisagerons successivement : la maladie des inclusions cytomégaliques, la rubéole, l'herpès.

a) La maladie des inclusions cytomégaliques : se révèle en général chez un prématuré ou un débile à terme. Le tableau réalisé est inquiétant, associant ictère précoce intense, hépatosplénomégalie considérable, syndrome hémorragiques d'origine mixte (déficit en plaquettes et en facteurs de la coagulation). Biologiquement, il existe : anémie, réticulocytose et erythroblastose périphérique très importante. Les tests de floculation hépatique sont fortement positifs, ce qui est exceptionnel chez le nouveau-né. Le diagnostic est assuré par la mise en évidence du virus dans les urines et dans les selles, mais aussi par une réaction de déviation du complément.

b) La rubéole qui peut donner une hépatosplénomégalie, un purpura, des lésions osseuses, mais aussi une fausse thrombopénie, une anémie hémolytique.

c) L'herpès dans sa forme septicémique : associe chez des enfants de petit poids : des troubles digestifs variés, un dérèglement thermique, un ictère, une hépatomégalie, un syndrome hémorragique. Les radios thoraciques montrent parfois des opacités diffuses mal systématisées .
Lorsque les lésions cutanéo-muqueuses sont typiques le diagnostic est aisé, mais le plus souvent il s'agit de manifestations dermatologiques polymorphes non spécifiques. On s'aidera de l'étude virologique systématique,et plus souvent encore de la vérification anatomique.

2.- Infections microbiennes

a) La syphilis congénitale est un diagnostic différentiel aussi classique que rare. Elle associe : pemphigus palmo-plantaire, exantheme macropapuleux généralisé, infiltrations à éclat rouge : plantaires et péri-orales, mais aussi coryza sec ou hémorragique, hépatosplénomégalie et enfin au niveau du squelette altérations d'ostéochondrite, ostéomyelite et périostite. L'anémie, une thrombopénie, des modifications leucocytaires sont fréquentes d'où la nécessité de la sérologie.

b) Les septicémies néo-natales : peuvent également être discutées. L'ictère y est fréquent et précoce ce qui n'est pas le cas dans la leucose. Myelogramme, hémocultures et antibiothérapie intense représenteront la conduite à tenir.

3.- Infections parasitaires : La toxoplasmose congénitale.

Dans les formes à dominante neurologique ne pose guère de problèmes. Ce n'est que dans les cas où l'on retrouve au premier plan les atteintes cutanées et ganglionnaires dans un contexte fébrile, que le doute peut naitre.
Il doit être rapidement levé par myelogramme, Dye-test positif, déviation du complément concordante, présence d'anticorps de type IgM, enfin PAUL et BUNNELL négatif.

III. Trompeur est le tableau realisé par l'ICTERE HEMOLYTIQUE CONGENITAL. On retiendra : le passé familial, l'étude des groupes rhésus parentaux, les tests de COOMBS, la précocité et l'accentuation progressive de cet ictère.

IV. Ne résiste pas non plus à une étude hématologique complète, la confusion entre leucose aigue et PURPURA THROMBOPENIQUE NEO-NATAL par passage d'anticorps anti-plaquettes ou conflit antigénique plaquettaire. Seuls les thrombocytes sont atteints.

V. LA MALADIE DE LETTERER-SIWE CONGENITALE

Il en existe 25 cas dans la littérature. Théoriquement et selon l'article consacré à cette maladie dans le "DEBRE et LELONG" les éléments cutanés, spécifiquesou non, sont polymorphes,ils ne reposent pas systématiquement comme dans la leucose sur une base indurée (notion discutable). Ces éléments permettent le diagnostic par biopsie. Les autres signes cliniques ne suffisent pas à se prononcer : qu'il s'agisse d'hépatosplénomégalie (constante et plus ou moins dissociée) , de manifestations pulmonaires (10 à 50 % des cas) ou d'adénomégalies. Quant aux lacunes osseuses retrouvées à la radio, elles sont parfois absentes à la période initiale, si bien qu'une N.F.S. normale ou subnormale (une thrombopénie se voit en quelques occasions) puis un myelogramme permettront de rejeter la leucose.

AU TOTAL les problèmes ne peuvent pratiquement jamais être résolus sur le seul plan clinique, l'hémogramme ne suffit pas pour

TABLEAU X

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL (d'après BOUTON)

	splénomégalie	hépatomégalie	purpura	ictère	Leucocytose	anémie	Thrombopénie	examens particuliers
Infection à virus	+	+	+	+	+ ou −	+	+	recherches virales
Septicémie	+	+	+	+	+	+	+	hémoculture
Toxoplasmose	+	+	+	+	+ ou −	+ ou −	+	Dye-Test serodiagnostic Radio du crâne
Inclusions cytomégaliques	+	+	+	+	+	+	+	Etude du sédiment urinaire
Syphilis	+	+	+	+	+	+	+	Sérologie
Hémolyse par incompatibilité foeto-maternelle	+	+	+	+	+	+	−	Groupes sanguins COOMBS
Purpura thrombopénique	+ ou −	−	+	−	−	+ ou − ou −	+	Histoire familiale Anti-corps anti plaquettaires
Leucémie	+	+	+	+ ou −	+	+	+	Lésions cutanées myelogramme
Letterer-Siwe	+	+	+	−	+ ou −	+ ou −	+ ou −	Lésions cutanées biopsie cutanée

exclure formellement, les tests spécifiques lorsqu'ils existent, demandent le plus souvent beaucoup de temps pour apporter une réponse, si bien qu'un examen à lui seul permet presque toujours le diagnostic de leucose, soit d'emblée, soit à la répétition quelques jours plus tard. Nous voulons parler du myelogramme, nous n'insisterons jamais assez sur son importance.

CHAPITRE VIII : EVOLUTION ET TRAITEMENT

Spontanément ou sous traitement le pronostic est très sombre et à court terme. Les durées de vie classiquement admises sont les suivantes :

20 % des cas publiés sont morts dans la première semaine
4 % seulement ont dépassé le 3ème mois

La médiane de vie est de 3 semaines.

- Certains enfants décèdent très rapidement dès les premières heures ou jours. Ces cas ne sont pas accessibles à la thérapeutique.

- Chez d'autres l'évolution est plus prolongée : quelques semaines, voire 3 à 4 mois. Ils bénéficient des transfusions, des antibiotiques, des chimiothérapies, mais aucune rémission ne survient. Le traitement retarde l'échéance, lutte contre l'infection, l'hémorragie, mais ne peut maitriser la L.A.

- Chez un très petit nombre une rémission prolongée peut être obtenue.

De tels résultats demandent à être analysés. Il faut d'emblée signaler un point fondamental qui distingue ces leucoses de celles des jeunes enfants : le type histologique ne semble avoir aucune incidence sur la durée de vie.

Nous savons qu'un enfant de 5 ans présentant une forme lymphoblastique possède actuellement plus de 90 % de chance d'être mis en rémission durable assez rapidement et qu'en cas

TABLEAU XI

	Circonstances de décès	Durée de vie
C... D...	fièvre - hémorragies digestives	6 jours
MAR... Isabelle	rechute avec évolution rapide	109 jours
DEV... Pascale	aggravation progressive au 4ème mois	5 mois 1/2
SER... Catherine	altération progressive de l'état général	24 jours
MER... Joël	altération progressive de l'état général	9 jours
FIL... Florian	dyspnée - O.A.P. - défaillance cardiaque	2jours 2/3
OLI... Joan	ictère - surinfection - défaillance cardiaque dûe à la Rubidomycine	26 jours
DEL... Yann	aplasie thérapeutique + insuffisance cardiaque	32 jours
BRE... Sergine	aplasie thérapeutique + septicémie	23 jours
JOS... Vincent		vit encore après 6 mois 1/2
LER... Véronique	contexte de défaillance cardiaque	30 heures
LAP... Yannick	insuffisance cardiaque - coagulation intra-vasculaire	3 jours
LEG... Marie-Hélène	rechute fébrile et hémorragies digestives	12 mois
RUF... Laurence	rechute fébrile avec localisation leucémique neurologique	8 mois 1/
MAZ... Karine		vit encore 15 mois

de rechute, en sachant varier les drogues on peut espérer renouveler les périodes de rémission. Ce même enfant s'il est atteint d'une forme myeloblastique voit ses chances de survie considérablement réduites.

Dans les leucémies aigues congénitales : l'impact thérapeutique est pratiquement nul à ce jour, quelles que soient les variétés histologiques.

Ceci a conduit les auteurs à trois types de positions :

1.- abstention totale, devant l'inutilité des efforts (position discutable sur le plan moral et à vrai dire assez peu répandue). Cette attitude qui fut celle de J.VAN EYS a permis de découvrir une rémission transitoire spontanée durable. Nous y reviendrons au chapitre suivant.

2.- traitements purement symptomatiques, se limitant à corriger les anémies et désordres leucoplaquettaires par exsanguino - transfusions, culots d'éléments figurés, antibiothérapie, réanimation cardiaque ou respiratoire. Nous en rapprocherons la simple corticothérapie d'appoint, même lorsqu'elle est faite à doses massives.

Cinq de nos malades ont bénéficié de cette thérapeutique . Les raisons en ont été variables : il s'agissait soit d'évolutions suraigues n'ayant pas laissé le loisir de tenter les anti-mitotiques, soit d'états déficients ou tarés ayant contre-indiqué leur emploi.

3.- Essais d'utilisation des ressources de la pharmacopée moderne, en se servant d'associations variées d'anti-métaboliques et en souhaitant qu'un protocole se détache par son efficacité ce qui n'est pas encore le cas.

Tous ces produits présentent des risques communs, en particulier l'aplasie médullaire irréversible, mais aussi des risques spécifiques qui apparaissent comme renforcés à cet âge.

Nous allons rapidement les passer en revue :

- la 6 Mercapto-purine (purinethol *) : est une des plus anciennes connues. Elle a eu longtemps la faveur des auteurs anglo-saxons, mais ne s'est soldée dans les formes néo-natales que par des échecs. Elle a surtout été employée dans nos premières observations et nous n'avons pas décelé d'incidents propres à ce produit chez nos enfants. Actuellement elle sert de thérapeutique de relai.

- l'acide 4 amino- 10 méthyl folique (Méthotrexate *) Son action est difficile à apprécier chez le nouveau-né. A notre connaissance il n'a jamais été utilisé seul. Si une rémission a été obtenue par ailleurs, le Méthotrexate employé conjointement avec la 6 Mercapto-purine réalise une bonne association d'entretien. Par voie intra-rachidienne on peut espérer que le Méthotrexate prévienne dans une certaine mesure les localisations méningées.

- la Rubidomycine (Cérubidine *), qui représente de nos jours un des médicaments de choix de la leucose aigue, s'est surtout signalée ici par sa toxicité. Nous n'en citerons pour preuve que l'observation du jeune OLI... Joan, décédé dans un tableau d'insuffisance cardiaque, confirmée par l'anatomopathologiste qui devait décrire la disparition de la striation des fibres myocardiques, lésion bien connue, secondaire à ce produit.

- On en est donc venu récemment à utiliser un dérivé très proche le 22.050 R.P. , dont la cardiotoxicité est bien moindre. On lui doit une rémission après aplasie transitoire (RUF... Laurence) mais aussi un échec (JOS... Vincent) . Il faut dire que dans ce dernier cas, il avait été utilisé en désespoir de cause, après que l'on eut essayé, sans succès, les autres anti-leucémiques.

- la Vincristine (Oncovin *) a montré une certaine activité chez la petite LEG... Marie-Hélène, mais a été par ailleurs à l'origine chez la même enfant de complications neurologiques très importantes ; nous y reviendrons.

- la Cytosine - arabinoside (Aracytine *) nous parait, à ce jour, peut-être la thérapeutique de base dans cette catégorie de leucose . Elle est relativement bien tolérée et se voit créditée d'une rémission exceptionnelle (supérieure à 15 mois) et d'un rôle d'appoint , dans une rémission non négligeable, de plusieurs mois. Pour être objectif, ajoutons, qu'elle a été également l'objet d'échecs incontestables.

- l'Asparaginase a été essayée une fois sans succès (JOS... Vincent).

<u>L'évolution proprement dite</u> :

Bien souvent se fait d'une seule tenue sans qu'à aucun moment on puisse avoir l'impression de pouvoir influer sur son cours. Rien ne permet non plus de désespérer d'emblée.

TABLEAU XII

NOMS	Nbre de rémissions	Thérapeutique
C... D...	0	Symptomatique
MAR... Isabelle	une de 6 semaines	C. + E.Ts. + 6.M.P.
DEV... Pascale	0	néant puis 6.M.P. + C.
SER... Catherine	0	E. Ts.
MER... Joël	0	C. + E.Ts.
FIL... Florian	0	E.Ts.
OLI... Joan	0	E.Ts. + Rub. + C.
DEL... Yann	0	E.Ts. + C. + 6.M.P. + C.A. + M.T.X. (I.R.) puis E.Ts. + Ct.ly.
BRE... Sergine	0	E.Ts. + C. + C.A.
JOS... Vincent	1	E.Ts. + C. + V.C.R. + Ct.pl. puis C.A. + C. + V.C.R. → rémission entretien C.A. + 6.M.P. + M.T.X. → rechute arrêt des précédents → 22.050 R.P. → action incomplète
LER... Véronique	0	E.Ts.
LAP... Yannick	0	symptomatique
LEG... M.Hélène	3	E.Ts. + C. + V.C.R. → rémission entretien 6.M.P. + M.T.X. ne peut être poursuiv V.C.R. + C. + M.T.X. → rémission entretien 6.M.P. + M.T.X. → rechute V.C.R. + C. + M.T.X. → rémission incomplète
RUF... Laurence	2	E.Ts. + Rub. + Ct.pl. → action partielle relai par C.A. → rémission entretien par C.A. + 6.M.P. + M.T.X. → rechute 22.050 R.P. → aplasie et rémission entretien par 22.050 R.P. → rechute
MAZ... Karine	1	symptomatique puis C.A. → rémission entretien par C.A.

LEGENDE :

E.Ts. = exsanguino-transfusion
Ct.ly. = culot leucocytaire
Ct.pl. = culot plaquettaire
C. = coticoïdes
V.C.R. = Vincristine

6.M.P. = 6 Mercapto-purine
M.T.X. = Methotrexate
Rub. = Rubidomycine
22.050 R.P.
C.A. = Cytosine-Arabinoside

Rappelons qu'il existe un obstacle majeur à la réussite, c'est l'impossibilité d'utiliser de lourds protocoles associant plusieurs produits qui additionnent leurs effets mais aussi leurs risques. On doit se contenter de les prescrire successivement, ou en association brève, limitée en général à deux produits.

Nous n'épiloguerons pas longuement sur les causes des décès, car elles sont identiques à celles des leucoses aigues des personnes plus âgées.

Il s'agit soit d'une poussée terminale de la maladie, soit d'une aplasie thérapeutique irréversible, ou encore de surinfections, d'accidents hémorragiques massifs, extériorisés ou non, de détresse cardio-respiratoire.

En fait bien souvent il y a pluralité des phénomènes précités. Les décès des 3 enfants mongoliens sont probablement autant imputables à leur insuffisance cardiaque qu'à leur leucose. Pour être complet, ajoutons que l'un d'entre eux (LAP... Yannick) associait en plus une coagulation intra-vasculaire.

CHAPITRE IX : LES REMISSIONS

Elles sont exceptionnelles, même lorsque l'on se contente de succès brefs et partiels. Nous avons pu cependant bénéficier dans notre lot de malades, de deux rémissions de durée appréciable (décès survenus à 8 mois et demi et un an) et surtout d'un cas encore en vie quinze mois après sa naissance, ce qui est remarquable.

Nous rappellerons l'observation de ces trois enfants :

1. LEG... Marie-Hélène, nait à DAKAR le 28 Janvier 1966, au terme d'une grossesse sans problème. Les parents sont âgés (mère 38 ans, père 44 ans) et il s'agit d'un premier enfant.

Pendant la gestation la mère a pris régulièrement de la NIVAQUINE en prévention palustre. L'enquête révèle encore qu'un de ses frères,mongolien , (attesté par des photographies) était mort à l'âge de 18 mois de méningite.

A sa naissance Marie-Hélène pése 2700 grammes et se signale par une paleur anormale et un météorisme abdominal, qui ne déclenchent aucune investigation. Un mois plus tard, elle est hospitalisée pour les mêmes signes accompagnés d'une fièvre et d'une discrète splénomégalie.

La N.F.S. montre alors : anémie à 2.800.000 hématies/mm3 avec 6.100 leucocytes dont 80 % de lymphocytes. L'enfant reçoit une transfusion puis revient dans ses foyers.

A l'âge de deux mois, retour à l'hopital, toujours pour les mêmes causes, mais avec en plus purpura pétéchial.

Cette fois-ci, outre l'anémie persistante à 3.000.000 d'hématies/mm3, on découvre une hyperleucocytose faite de 42.800 éléments dont 44 % de blastes. Le myélogramme confirme l'envahissement : 79 % de lymphoblastes.

Marie-Hélène est alors traitée par PREDNISONE 3 mg / Kg /jour et adressée à PARIS, non sans que la ponction lombaire ait prouvé l'intégrité du liquide céphalo-rachidien . On complète à l'Hopital St-LOUIS la thérapeutique par VINCRISTINE : deux injections espacées d'une semaine , à la dose de 2 mg /m2 et par injection. La rémission est obtenue relativement facilement, mais les suites sont émaillées de complications infectieuses (staphylococcie cutanée et surtout pulmonaire) .

A l'âge de 4 mois et demi, elle sort du service en excellent état général, avec croissance pondérale et staturale satisfaisante. On peut alors entreprendre un traitement d'entretien : PURINETHOL * : 1/2 comprimé trois fois par semaine et METHOTREXATE * : 1 injection I.M. de 4 mg hebdomadaire. On note encore à la même époque la persistance d'une hypotonie surtout axiale et d'une atteinte neuro-musculaire à prédominance proximale avec aréflexie probablement imputable à la VINCRISTINE et à la corticothérapie. La thérapeutique d'entretien connait quelques aléas et doit rapidement être abandonnée.

A l'âge de 9 mois : rechute clinique, médullaire et méningée. Une seule injection de VINCRISTINE (1 mg/m2) associée à 3 mg/Kg /jour de PREDNISONE et 4 injections I.R. de METHOTREXATE * entrainent une deuxième rémission.

Au cours de cet épisode Marie-Hélène fait une hépatite transfusionnelle, mais son examen de sortie

constate avec satisfaction une récupération neurologique quasi totale. On décide alors de reprendre le traitement d'entretien classique PURINETHOL* - METHOTREXATE*, et l'enfant regagne DAKAR.

Malheureusement à 10 mois et demi , nouvelle rechute totale avec envahissement méningé massif. On reprend une nouvelle fois les médicaments qui avaient mis en rémission à deux reprises , mais le résultat est très incomplet.

Douze mois et deux jours après sa naissance, survient une poussée thermique à 41° avec épistaxis , météorisme abdominal et hyperleucocytose massive (660.000 éléments/mm3). Marie-Hélène décède en 72 heures lors d'une hématémèse.

2. RUF... Laurence nait le 31 Août 1971, à terme et pesant 3800 grammes. On constate aussitôt des ecchymoses au front et au thorax ce qui justifie une N.F.S. montrant 4.600.000 hématies/mm3 , 36.000 leucocytes et 360.000 plaquettes/mm3.

Mise sous surveillance, on remarque au vingtième jour des taches ecchymotiques au niveau du thorax et des bras que l'on attribue à un bandage trop serré pour mammite.

Les N.F.S. répétées ne sont pas évocatrices. En Novembre 1971 (3ème mois) nouvelle hospitalisation pour paleur croissante, foie débordant de 2 travers de doigt, légère splénomégalie et petites adénopathies cervicales et inguinales On parle alors d'anémie banale et on laisse l'enfant sortir avec un traitement par le fer .

Quelques jours plus tard devant l'accentuation de ces mêmes signes et l'apparition de taches cutanées grisâtres accompagnées de pétéchies, on recommence les explorations et cette fois ci on met en évidence 2.500.000 hématies/mm3 175.000 leucocytes/mm3 et unemoelle envahie par 100 % de blastes de type promonocytaire. Très rapidement vont se démasquer des troubles de la ventilation (polypnée , rythme à 100 par mn - tirage). Par ailleurs un premier bilan constate : radiothoracique , ionogramme sanguin , L.C.R. , et uricémie, tous normaux.

Laurence est immédiatement traitée par la RUBIDOMYCINE (3 injections consécutives à raison de 2 mg/ Kg/jour); dans le même temps on prend conscience de troubles de l'hémostase (hypofibrinémie : 0,85 gr/litre - déficit des facteurs II, V, VII, X, élèvation très importante des P.D.F.). On décide alors de multiplier les transfusions plaquettaires.

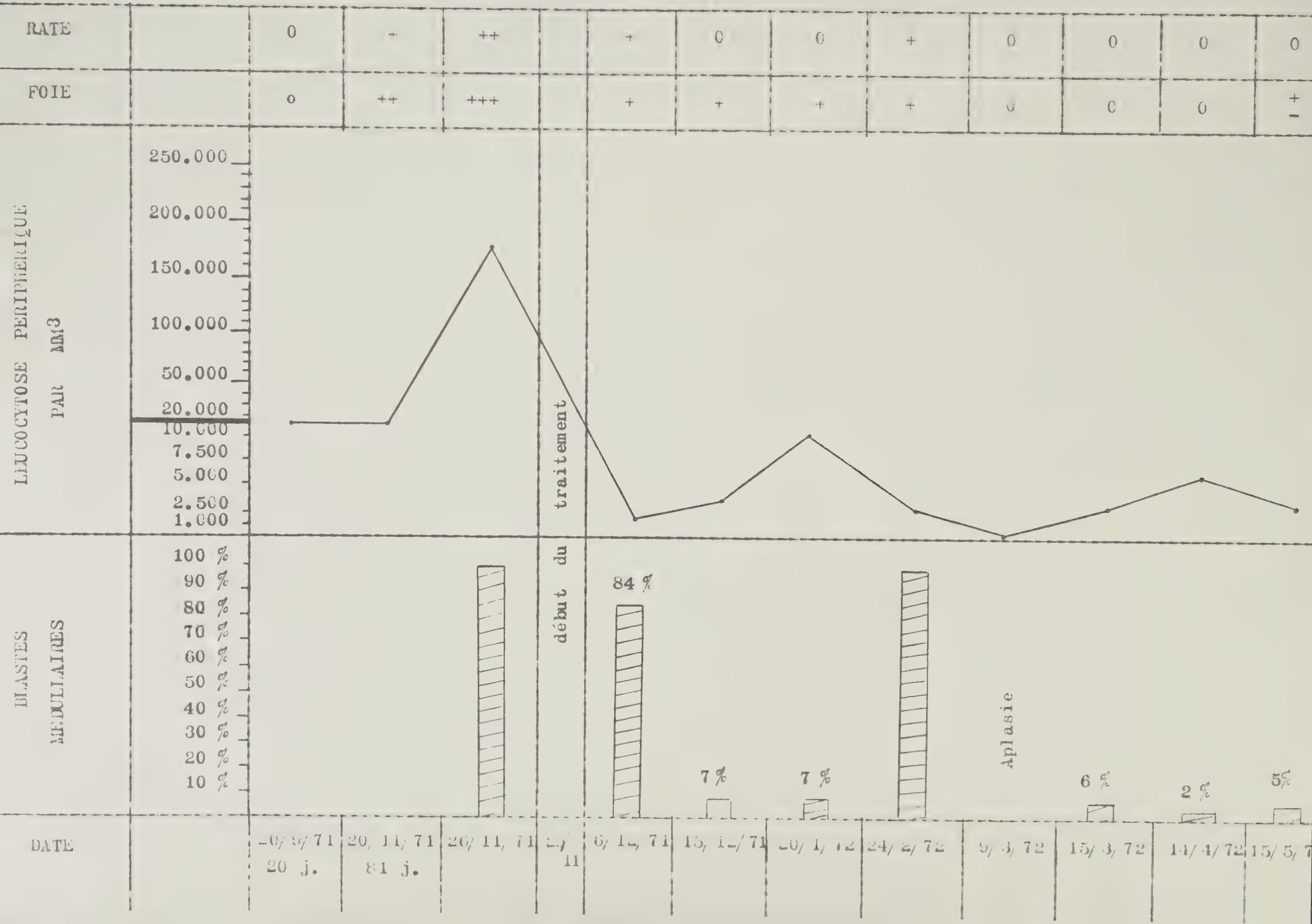
Sur le plan clinique ce premier traitement est rapidement spectaculaire : tous les signes cliniques disparaissent ou régressent notablement, mais la moelle est encore très envahie (pauvre avec 84 % de blastes).

On décide de modifier le traitement et de remplacer la RUBIDOMYCINE par la CYTOSINE - ARABINOSIDE pour plusieurs raisons :

- parce que la rémission n'a pas été obtenue
- parce que nous lui devions un succès récent (observation suivante)
- parce que deux alertes de tachycardie ont fait redouter les premiers méfaits de la toxicité cardiaque de la RUBIDOMYCINE.

RUF... Laurence

TABLEAU XIII



Laurence va donc recevoir 120 mg de CYTOSINE - ARABINOSIDE en perfusion veineuse continue pendant 120 heures. Au terme de cette dose de charge la rémission est pratiquement obtenue : hémoglobine : 9 gr/100 ml ; 2.800 leucocytes (dont 300 polynucléaires et 2.500 lympho-monocytes) ; 150.000 plaquettes, tandis que la moelle riche ne possède plus que 7 % de blastes.

On laisse l'enfant quitter l'hopital avec un traitement d'entretien par la CYTOSINE - ARABINOSIDE (2 injections par semaine de 30 mg/m2) .

Du 17 Décembre 1971 au 23 Février 1972 elle va recevoir au total 140 mg de ce produit. Malheureusement à cette date survient une rechute hématologique avec 100 % de blastes dans la moelle. On modifie une nouvelle fois la thérapeutique et l'on essaye le 22.050 R.P. à raison de 4mg/ Kg/ jour pendant 6 jours. On obtient une aplasie médullaire qui s'accompagne de septicémie . Ce cap est franchi et le 15 Mars 1972, Laurence est une nouvelle fois en rémission.

Le traitement d'entretien comprend alors : 4 mg I.M. de METHOTREXATE * (une fois par semaine) et PURINETHOL * : 100 mg en 4 prises hebdomadaires. De plus à la mi - Avril on refait pendant 48 heures une réinduction par le 22.050 R.P. à raison de 25 mg/jour . On répète ensuite régulièrement ces cures . Mais le 15 Mai 1972 l'enfant revient pour un tableau neurologique associé à des hémorragies au fond d'oeil. En 48 heures, l'hypertension intra-cranienne se complète, et Laurence décède sans doute d'une localisation spécifique neurologique.

L'enquête familiale n'apportera aucun argument de valeur et les explorations paracliniques de ce dossier ne mettront en évidence aucun fait bien saillant.

3. MAZ... Karine, née le 3 Mars 1971, 15 jours avant la date prévue , se présentait comme un petit poids (2400 grammes), mesurant 46 cm . L'accoucheur notait une paleur intense contrastant avec un examen satisfaisant. Pourtant le travail avait eu lieu sans problème, et la gestation n'avait connu que quelques petits incidents : anémie du 6ème mois traitée par le fer et la vitamine B.12 , constipation levée par les laxatifs, enfin hypotension transitoire qui avait été à l'origine d'une prescription de Chlorhydrate d'heptaminol.

On apprenait encore que la jeune mère (23 ans) n'avait subi aucun examen radiologique, ni reçu d'hormones pendant toute la durée de la grossesse. Il s'agissait d'une première gestation chez une femme exerçant la profession de comptable et ayant pour tout passé pathologique une hépatite virale à l'âge de 16 ans. Elle appartenait au groupe sanguin Arh + .

Le père , 23 ans également, était du groupe 0 rh + et photographe de son état.

L'enquête devait par la suite révèler que son grand-père paternel était mort d'une leucose vers 50 ans.

Une période de latence complète devait s'installer pendant 14 jours, et puis brutalement le 18 Mars , l'enfant refusait son biberon et présentait une éruption cutanée sur le crâne, associée à une hépatosplénomégalie . Une telle découverte justifiait l'hospitalisation dans le centre le plus proche. Karine était donc hospitalisée à St-GERMAIN en LAYE le 19 Mars et l'examen initial montrait : paleur mais aussi hypothermie, hypotrophie (2.420 gr) abdomen volumineux avec circulation veineuse superficielle sans ascite , un gros foie, dont le bord inférieur atteignait l'ombilic et une

splénomégalie étendue à la fosse iliaque gauche. Par contre l'éruption avait disparu et le reste de l'examen était normal. La N.F.S. était la suivante :

- Hématies	:	3.800.000/mm3
- Hémoglobine	:	12,7 gr / 100 ml
- valeur globulaire	:	0,98
- réticulocytes	:	53.600 / mm3 soit 1,4 %
- erythroblastes polychromatophiles		5 %
- plaquettes	:	234.000
- leucocytes	:	52.600 / mm3
dont	:	
. leucoblastes	:	36 %
. promyelocytes neutrophiles	:	2 %
. myelocytes neutrophiles	:	1 %
. métamyelocytes neutrophiles	:	2 %
. métamyelocytes éosinophiles	:	1 %
. polynucléaires neutrophiles	:	32 %
. polynucléaires éosinophiles	:	2 %
. polynucléaires basophiles	:	3 %
. lymphocytes	:	12 %
. monocytes	:	4 %

Une telle découverte faisait discuter une infection néo-natale avec réaction leucémoïde , ou une hémopathie néo-natale, difficile à classer car il n'existait pas de hiatus leucémique.

Une ponction médullaire s'imposait : elle était effectuée le 22 Mars 1972.

L'os était de dureté normale et les frottis riches, présentaient les répartitions suivantes :

- hémocytoblastes	:	35 %
- myeloblastes	:	3 %
- promyelocytes neutrophiles	:	0,5 %
- myelocytes neutrophiles	:	7 %
- métamyelocytes neutrophiles	:	4,5 %
- polynucléaires neutrophiles	:	17,5 %
- myelocytes éosinophiles	:	0,5 %
- polynucléaires éosinophiles	:	1,5 %
- polynucléaires basophiles	:	2,5 %
- lymphocytes	:	12 %
- monocytes	:	0
- pro-erythroblastes	:	0
- erythroblastes basophiles	:	1,5 %
- erythroblastes polychromatophiles	:	10,5 %
- erythroblastes acidophiles	:	4 %

L'état de l'enfant étant stationnaire, au vu de tels résultats, on décidait de le transférer en service d'hématologie, à St-LOUIS, le 29 Mars 1971, à l'âge de 21 jours.

A son entrée on notait :

poids : 2600 grammes
taille : 47 centimètres
périmètre cranien : 33 centimètres.

Une pâleur, mais aussi une dyspnée avec tirage intercostal , de la mousse aux lèvres, et même plusieurs accès de cyanose pendant l'examen.

Par ailleurs étaient encore constatés :

- des râles crépitants au sommet gauche
- une distention abdominale avec circulation veineuse collatérale
- une hépatomégalie : 3 travers de doigt
- une splénomégalie ferme : 2 travers de doigt
- l'absence d'adénopathies superficielles
- une diarrhée (dont le colibacille 111 B4 était responsable)
- une rhinopharyngite (Klebsielle et staphylocoque pathogène isolés
- un examen neurologique passablement perturbé avec réflexes archaïque presque inexistants.

Devant une telle situation on se refusait à entreprendre un traitement à visée anti-leucémique , et on se contentait après avoir effectué les examens complémentaires , d'une thérapeutique purement symptomatique :

- Céfalotine : 600 mg/jour
- Gentamycine : 10 mg/jour
- Hémisuccinate d'hydrocortisone : 25 mg/jour.

Pendant les 6 jours qui devaient suivre, l'état clinique s'améliorait progressivement, la broncho-alvéolite s'amendait, si bien que l'on était en mesure de suspendre le 4 Avril les antibiotiques . Parallèlement , l'examen neurologique se normalisait , mais l'hépatosplénomégalie persistait inchangée.

La ponction sternale du 29 Mars confirmait la leucémie aigue myelocytaire avec blastose partielle.

Le 10 Avril on décidait d'entreprendre un traitement anti-leucosique par la Cytosine-arabinoside.

La dose retenue était de 6mg/jour, d'abord en intraveineux puis en sous-cutané. En 48 heures, les blastes disparaissaient du sang périphérique. Le 14 Avril se faisait jour une éruption de type dermite infectieuse, d'abord nette au cuir chevelu, sur le cou et l'abdomen avec tendance extensive vers les membres inférieurs où elle devait prendre un aspect en cocarde. Trois jours plus tard elle s'estompait. Les dermatologues concluaient à un erythème circiné de nature indéterminée.

Pendant toute cette période hospitalière Karine était anorectique et maigrissait régulièrement. Les courbes staturo-pondérales allaient se redresser à partir du 27 Avril. A cette date, on prenait conscience pour la première fois d'une diminution du volume de la rate (débord de 2 cm environ, contre, initialement 5 cm) . Mais le plus inquiétant était la granulopénie (3 % sur 20.000 éléments/mm3 soit 600 éléments/mm3) ce qui entrainait la suspension des injections de cytosine arabinoside . Parallèlement, on retrouvait encore dans la moelle 25 % de blastes.

Au 39 ème jour d'hospitalisation, on sortait l'enfant de couveuse; il pesait alors 3075 grammes.

Devant l'amélioration surprenante de la formule sanguine alors qu'il existait une fenêtre thérapeutique totale de 15 jours on décidait de reprendre le traitement par la cytosine arabinoside mais sur la base de 6 mg deux fois par semaine. L'état continuait de s'amender jusqu'à la sortie du service le 26 Mai (enfant de 83 jours pesant 3550 grammes). Aucun signe nouveau n'était apparu : la rate était tout juste palpable au ras des côtes, le foie débordait toujours de deux travers de doigt . Enfin, avant de le rendre à ses parents, on le sensibilisait par le

D.N.C.B. et on demandait de poursuivre le traitement par la cytosine arabinoside aux mêmes doses et au même rythme. (l'enfant devant être suivi en ville et revu périodiquement en consultation)

Durant toute cette période hospitalière, de nombreuses investigations avaient été effectuées . En dehors des examens de routine nous retiendrons :

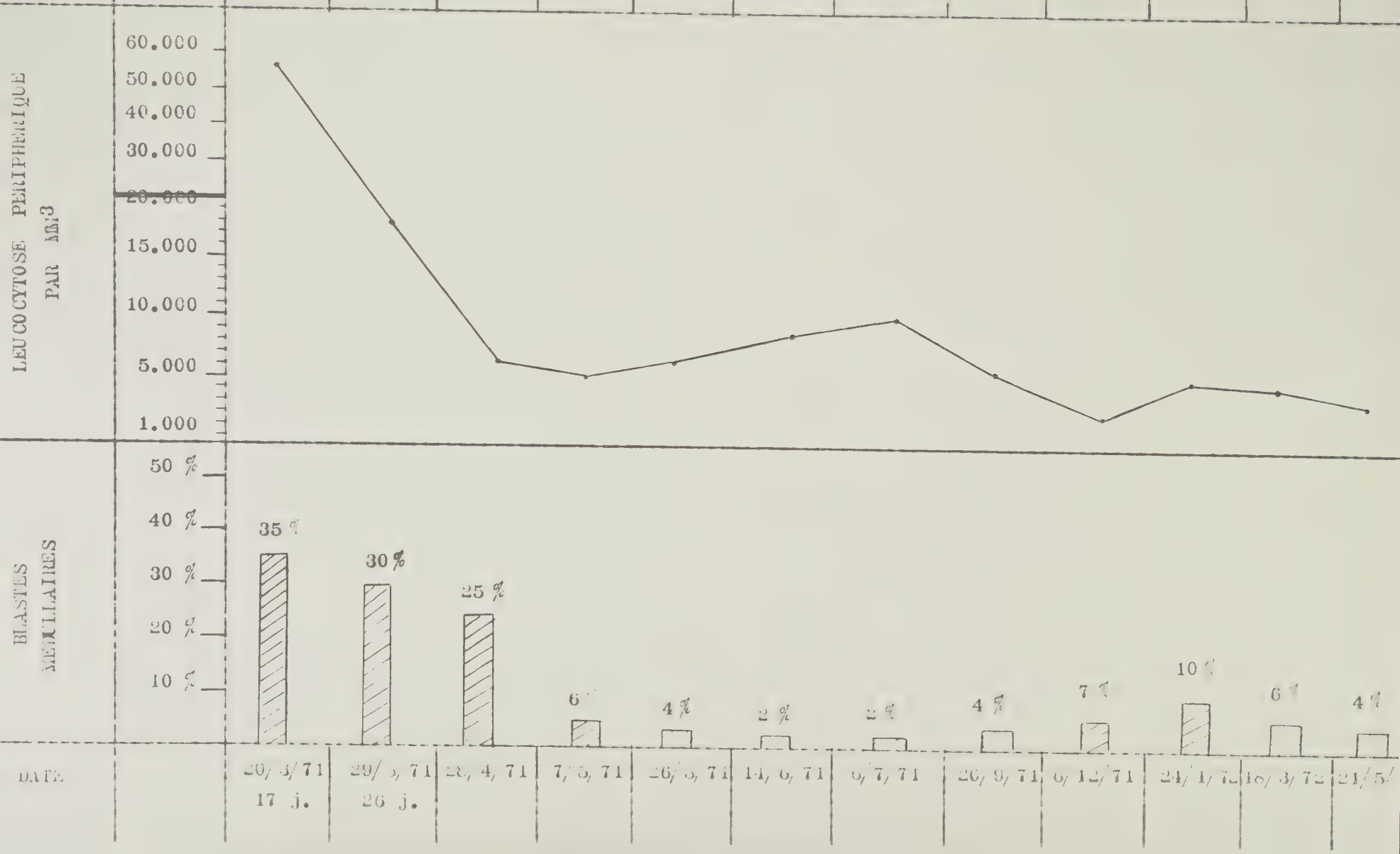
- un test de rubéole avec présence d'anticorps au 1/64 ème (lié au passage materno-foetal) ;
- une recherche de toxoplasmose, avec dye-test très faiblement positif (D.L. 50 = 40) Titre = 5 unités/ml;
- une recherche de syphilis congénitale négative;
- des ponctions lombaires : ne montrant jamais d'envahissement blastique du liquide céphalo-rachidien, ce qui n'a pas incité, compte-tenu de l'âge, à utiliser le Méthotrexate en intra-rachidien ;
- une recherche d'anticorps circulants , négative, de même que le test de lymphotoxicité ;
- un protidogramme avec électrophorèse et immuno-électrophorèse montrant :
  . protides totaux : 52 gr/litre
  . réaction de SIA négative
  . absence de cryoglobulines
  . très importante chute des IgG et des IgA globulines ;
- une recherche d'anticorps anti-nucléaires par immuno-fluorescence négative ;
- caryotype et génotype normaux.

L'évolution ultérieure devait être pleinement satisfaisante sous contrôles réguliers avec brefs séjours à l'hôpital pour réinductions.

MAZ... Karine

TABLEAU XIV

RATE		+++	+++	++	++	+	+	±	0	0	0	0	0
FOIE		+++	+++	+++	+++	++	+	0	0	0	0	0	0



A l'âge de trois mois elle pesait 4100 grammes et se présentait de manière inchangée sur le plan clinique, tandis que les blastes avaient disparu tant du myelogramme que de la N.F.S.

Les doses cumulatives de cytosine-arabinoside atteignaient alors 156 mg.

A 5 mois, elle pesait 5375 grammes , tenait sa tête , mais par contre, présentait une très grande hypotonie surtout aux membres supérieurs , tandis que certains réflexes archaïques persistaient. D'autres aspects apparaissaient comme inquiétants : une leucopénie à 2000 éléments/mm3 et la reprise évolutive de l'hépatomégalie . A ce stade Karine avait reçu 246 mg de cytosine-arabinoside. Le traitement était continué en adaptant les doses à la tolérance hématologique et digestive. Par ailleurs on sensibilisait à nouveau Karine par le D.N.C.B.

A 1 an la petite fille s'avérait apte à marcher sans se lâcher, son poids était de 9 kg, sa N.F.S. et ses radios de squelette étaient normales.

Lors de la consultation du 15 Mai 1972 (14 mois 1/2) Karine pesait 10 kg , émettait ses premiers phonèmes , mais ne marchait pas encore franchement. Elle avait alors remarquablement bien supporté son traitement : 786 mg de cytosine-arabinoside (dose cumulative).

Ses derniers examens hématologiques étaient les suivants :

N.F.S.	hématies	:	4.300.000/mm3
	plaquettes	:	310.000/mm3
	leucocytes	:	4.600/mm3
	dont	32 % de polynucléaires	
	et	68 % de lympho-monocytes	
	réticulocytes	:	1 %

MYELOGRAMME

de richesse normale

. Hémoblastes	:	2 %
. Myeloblastes neutrophiles	:	1 %
. Promyelocytes neutrophiles	:	5 %
. Myelocytes neutrophiles	:	11 %
. Métamyelocytes neutrophiles	:	13 %
. Polynucléaires neutrophiles	:	30 %
. Métamyelocytes éosinophiles	:	1 %
. Polynucléaires éosinophiles	:	1 %
. Mégacaryocytes	:	normaux
. Proérythroblastes	:	1 %
. Normoblastes basophiles	:	1 %
. Normoblastes polychromatophiles	:	9 %
. Normoblastes acidophiles	:	18 %
. Lymphocytes	:	7 %

DISCUSSION

Les trois dossiers détaillés ci-dessus et surtout le dernier font apparaitre des résultats encourageants. Mais un certain nombre de remarques demandent à être faites.

1°) Ces enfants ne sont pas mongoliens . Nos leucoses ne peuvent donc être taxées de formes trompeuses entrant en fait dans le cadre des états leucémiques transitoires des trisomies 21.

2°) Seule LEG... Marie-Hélène, qui présentait une forme lymphoblastique , fut mise à deux reprises très rapidement en rémission. N'oublions pas que malgré des anomalies cliniques constatées dès la naissance, hématologiquement , la preuve de la leucose ne put être apportée qu'au terme du deuxième mois. Nous sommes donc ici en présence d'un cas qui se trouve de par son évolutio subaigue , à la limite des leucémies aigues néo-natales. De ce fait, on peut être amené à penser que cette L.A. rejoignait les formes moins évolutives de l'enfant plus âgé.

Certes, le type cytologique ne semble pas avoir de valeur pronostic, mais compte-tenu :

- du petit nombre de leucémies aigues néo-natales ;
- du faible pourcentage des cas connus ;
- de la gravité dûe au terrain quel que soit le type cytologique ;

il est difficile de conclure .

3°) Un succès est à attribuer à la Rubidomycine, un autre à la Cytosine-arabinoside . Cette dernière drogue nous semble relativement facile à manier et nous suggérons son utilisation dans d'autres cas similaires.

4°) Mérite réflexion, la publication de J. VAN EYS de Septembre 69
Il décrivait le cas d'une petite fille présentant des leucémides à la naissance, et hospitalisée au 13 ème jour pour leucémie aigue promyélocytaire. Cette enfant n'était pas mongolienne (caryotype). Devant la gravité du pronostic, l'auteur s'avouait vaincu et laissait sortir cette dernière sans traitement à l'âge de 3 semaines. Deux mois plus tard les signes cliniques s'amendaient et au 160 ème jour hémogramme et myelogramme étaient strictement normaux.

A l'âge de 9 mois elle devait rechuter et mourir.

Il faut donc reconnaître, bien qu'il s'agisse d'un cas isolé, qu'il peut exister chez des nouveaux-nés "normaux" leucémiques des rémissions transitoires spontanées.

Nous voyons donc que l'interprétation des résultats thérapeutiques sur les leucoses aigues néo-natales est extrêmement délicate, et qu'un certain nombre de réserves s'impose.

CONCLUSION

Nous avons étudié 15 cas de leucémie aigue néo-natale, rassemblés dans le service du Pr Jean BERNARD entre 1955 et 1972.

Nous avons confronté nos données à celles tirées de la centaine d'observations rapportées dans la littérature.

Notre travail a consisté d'abord, à confirmer un certain nombre de constatations sur la leucémie du nouveau-né dont le tableau clinique et hématologique est très caractéristique.

Notre étude nous permet de souligner les faits suivants propres à la leucémie de cet âge :

- l'infiltration cutanée spécifique, remarquablement fréquente
- l'incidence élevée du mongolisme (15 à 20 %) ;
- la nette prédominance du type myeloblastique ;
- l'existence d'un envahissement médullaire myeloblastique, parfois partiel , laissant persister un certain degré de maturation granulocytaire, avec pour conséquence un hiatus leucémique absent.

Seules des nuances séparent les formes réellement congénitales des formes dites néo-natales, de révélation plus tardive , mais ces différences ne peuvent être considérées comme suffisantes pour justifier la distinction. La présence d'une anémie intense, d'une importante hépatosplénomégalie au cours de plusieurs leucémies aigues néo-natales, nous incite

à penser qu'elles représentent l'aboutissement de leucémies aigues congénitales méconnues. On peut estimer que ces leucémies ont débuté pendant la grossesse, mais à un stade plus ou moins tardif (expliquant leur extériorisation parfois retardée).

L'accent est mis sur les diverses erreurs possibles et le médullogramme réalise l'élément essentiel du diagnostic.

Le pronostic est péjoratif à court terme. Les possibilités thérapeutiques actuelles et les difficultés de la chimiothérapie à cet âge sont envisagées en détail.

Trois rémissions, dont une qui se poursuit après plus d'un an, illustrent les progrès effectués.

L'étude approfondie de tous ces cas devrait permettre de mieux comprendre la leucémie d'un âge de la vie où le rôle des multiples facteurs d'environnement est encore restreint.

Vu,le Président de Thèse:
Professeur Jean BERNARD

Vu,le Doyen de la Faculté :
Professeur E. FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET.

BIBLIOGRAPHIE

1 - BERNARD (J.) CHAVELET (F.) JACQUILLAT (C.)
Leucémies du nouveau-né (à propos de 4 cas)
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1964 , 4 ; 125

2 - BERNARD (J.) CHAVELET (F.) JACQUILLAT (C.)
Leucémie d'un enfant de 5 mois né d'une mère atteinte de leucémie aigue.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1964 , 4 ; 160

3 - BERNARD (J.) MATHE (G.) DELORME (J.-C.) BARNOUD (O.)
Les leucoses des très jeunes enfants.
Arch. Fr. Pédiatr. 1955 , 12 ; 470

4 - BOUTON (M.-J.) PHILIPPS (H.J.P.) SMITHELLS (R.W.) WALKERS
Congenital leukaemia with parental consanguinity
Brit. Med. J. 1961 , 2 ; 866

5 - BRESCIA (M.A.) SANTORA (E.) SARNATARO (V.F.)
Congenital leukaemia
J. Pediatr. 1959 , 55 ; 35

6 - CAMPBELL (W.A.B.) MACAFEE (A.L.) WADE (W.G.)
Familial neonatal leukemia
Arch. dis. Child, 1962 , 37 ; 93

7 - CARPER (J.M.) O'DONNELL (W.M.) MONROE (J.H.)
Neonatal leukemia . Détection of herpes virus in the mother and child.
Amer. J. Dis. Child 1968, 115 ; 61

8 - CRAMBLETT (H.G.) FRIEDMAN (J.L.) NAJJAR (S.S.)
Leukemia in an infant born of a mother with leukemia
New Eng. J. Med. 1958 , 259 ; 727

9 - ENGEL (R.) HAMMOND (D.) et coll.
Transient congenital leukemia in 7 infants with mongolism
J. Pediatr. 1964 , 68 ; 303

10 - FISCHLER (E.) FARCHY (R.)
Mongolism with acute congenital leukemia . Report of a case.
Helv. Paed. Acta. 1960 , 15 ; 253

11 - GAILLARD (L.) FUENTE-HITA (F.) DELPHIN (D.) ALVARADO (J.)
Hémopathies malignes congénitales.
Pédiatrie 1958 , 13 ; 605

12 - HERSCHEL (W.G.)
Myeloid Metaplasia Masquerading as neonatal leukemia
Amer. J. Dis. Child, 1969 , 118 ; 932

13 - HJELT (L.) WEGELIUS (R.)
Congenital leukemia
Ann. Ped. Fenniae , 1956 , 2 ; 206

14 - HONDA (F.) PONNET (H.H.) CHARNEY (E.) MILLER (G.) THIEDE (H.A.)
Serial cytogenetic and haematologic studies in a mongol
with trisomy 21 and acute congenital leukemia.
J. Pedriatr. 1964 , 65 ; 880

15 - MILLER (D.R.) NEWSTEAD (G.J.) YOUNG (L.W.)
Perinatal leukemia with a possible varient of the Ellis
Van Creveld Syndrom.
J. Pedriatr. 1969 , 74 ; 300

16 - MILLER (R.W.)
Down's Syndrom , other congenital malformations and cancers among the sibs of leukemia children.
New Eng. J. Med. 1963 , 268 ; 393

17 - PIERCE (M.I.)
Leukemia in the new born infant
J. Pediatr. 1958 , 54 ; 691

18 - PRIDIE (G.) DUMITRESCU PIRVU (D.)
Laumie acuta , Sindrom Bonnevie - Ullrich la un nou nascut .
Pediatria 1961 , 10 ; 345

19 - PRIGOGINA (E.L.) STAVROVSKAYA (A.A.)
Congenital chromosome abnormalities and leukaemia
Vop. Onkol. 1968 , 14 ; 58

20 - REIMANN (D.L.) CLEMENS (R.L.) PILLSBURY (W.A.)
Congenital acute leukemia . Skin nodule as firts sign.
J. Pediat. 1955 , 40 ; 415

21 - ROSS (J.D.) MOLONEY (W.C.) DESFORGES (J.F.)
Ineffective regulation of granulopoiesis masquerading as congenital leukemia in a mongoloïd child.
J. Ped. 1963 , 63 ; 1

22 - SHUNK (G.L.) LEHMAN (W.L.)
Mongolism and congenital leukemia
J. Amer. Med. Asso. 1954 , 155 ; 250

23 - SHAJETKO (V.P.)
Leucémie aigue chez des jumeaux
Pb. Guematologii , 1965, 10 ; 54

24 - STEWART (A.)
Aetiology in childhood malignancy . Congenitally determined leukemias.
Brit. Med. J. 1961 , 1; 452

25 - STRANSKY (I.)
Perinatal leukaemia
Acta. Paed. Acad. Sci. Hung. 1967, 8 ; 121

26 - TCHERNIA (G.)
Leucémies congénitales
Gaz. Med. De. Fr. 1967 , 2 - IV ; 2039

27 - VAN EYS (J.) FLEXNER (J.M.)
Transient spontanous remission in a case of untreaded congenital leukemia
Amer. J. Dis. Child 1969 , 118 ; 507

28 - WEGELIUS (R.)
Discordant leukemias in twins
Ann. Paed. Fenniae 1960 , 6 ; 227

29 - WEISGERBER (C.) SCHAISON (G.) TANZER (J.)
Leucémies aigues des mongoliens
Actualités hématologiques 5ème série . Paris, Masson 1971 ; P.143

30 - ZUSSMAN (W.V.) KHAN (A.) SHAYESTEN (P.)
Congenital leukemia . Report of a case with chromosome abnormalities
Cancer , 1967 , 8 ; 1227